

Postępy w leczeniu dyskracji plazmocytowych w roku 2024

prof. dr hab. med. **ARTUR JURCZYSZYN**

Ośrodek Leczenia Dyskracji Plazmocytowych

Katedra Hematologii Wydział Lekarski

Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego



Profesor Rudolf Weigl (ur. 2 września 1883 w Przerowie, zm. 11 sierpnia 1957 w Zakopanem) – polski biolog pochodzenia austriackiego, wynalazca pierwszej na świecie skutecznej szczepionki przeciw tyfusowi plamistemu, prekursor zastosowania wszy odzieżowej, jako zwierzęcia laboratoryjnego do hodowli bakterii wywołującej tyfus.

Kraków Rynek Kleparski nr 6 – odsłonięcie tablicy w dniu 6 listopada 2024 roku



W TYM DOMU,
W LATACH 1905 - 1950 MIESZKAŁ

FRANCISZEK KSAWERY WALTER

(1885 - 1950)

PROFESOR DERMATOLOGII I WENEROLOGII
REKTOR UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
CZŁONEK POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI
PREZES TOWARZYSTWA PRZYJACIÓŁ SZTUK PIĘKNYCH



IN THIS HOUSE,
FROM 1905 TO 1950, LIVED

FRANCIS XAWERY WALTER

(1885 - 1950)

PROFESSOR OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY
RECTOR OF THE JAGIELLONIAN UNIVERSITY
MEMBER OF THE POLISH ACADEMY OF ARTS AND SCIENCES
PRESIDENT OF THE SOCIETY OF FRIENDS OF FINE ARTS

STOWARZYSZENIE ABSOLWENTÓW UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO,
FUNDACJA CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA W KRAKOWIE

75 LAT POLSKIEGO TOWARZYSTWA HEMATOLOGÓW I TRANSFUZJOLOGÓW

(1949-2024)



SZPITAL
UNIwersytecki
W KRAKOWIE

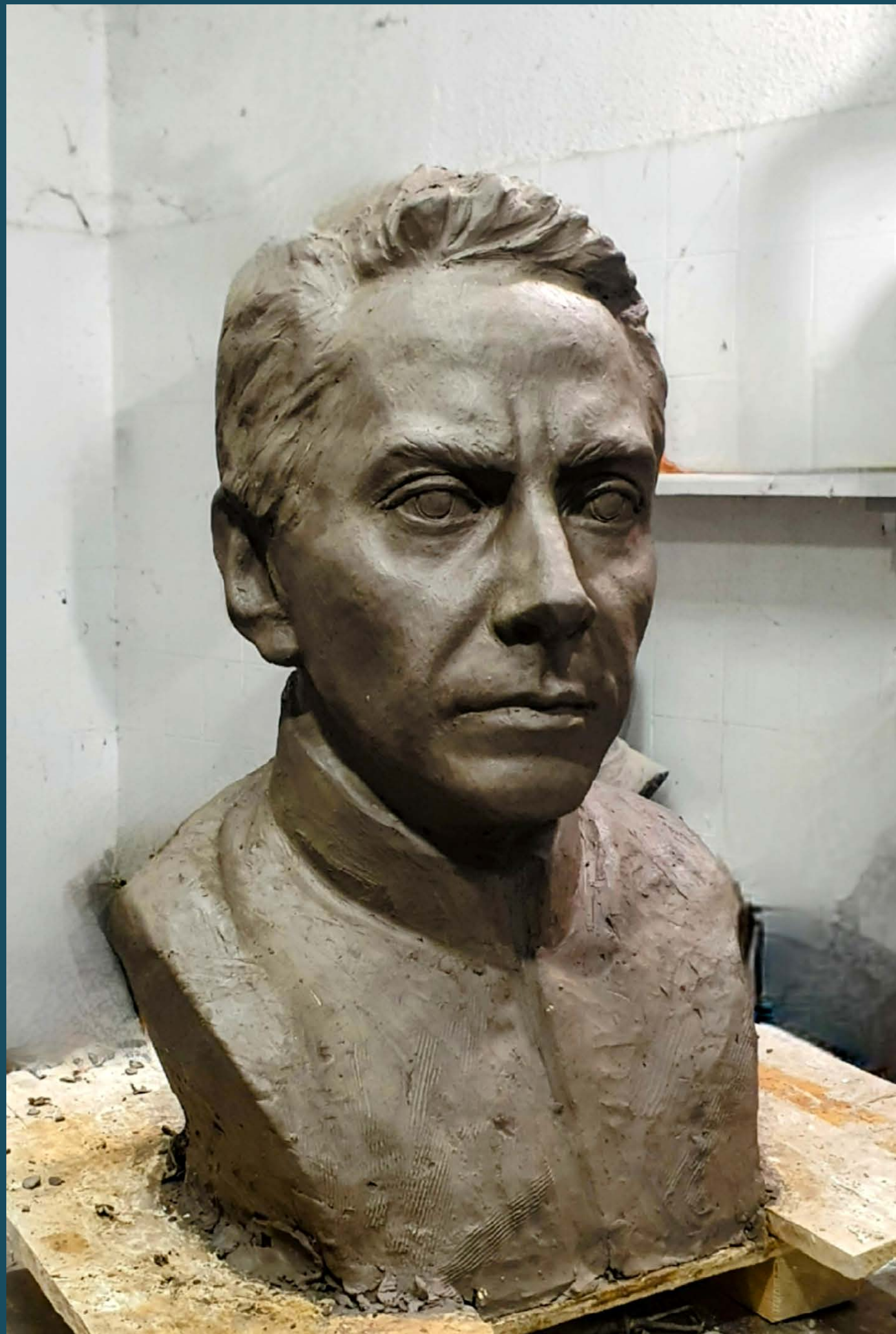


Dąb "TADEUSZ"
zasadzony w roku 2024
z okazji 75 lat działalności
Polskiego Towarzystwa
Hematologów i Transfuzjologów

Sprawozdanie z posiedzenia Polskiego Towarzystwa Hematologicznego

Dnia 9. X. 1949 r. odbył się w Krakowie w II Klinice Chorób Wewnętrznych U. J. z inicjatywy Rektora Prof. M. Jakubowskiego I. Organizacyjny Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologicznego. Udział w zjeździe wzięli: z Uniwersytetu Lubelskiego Prof. A. Goldschmidt, z Uniwersytetu Łódzkiego Rektor Prof. M. Jakubowski i Doc. W. Musiał, z Uniwersytetu Poznańskiego Prof. Roguski i Doc. Horst, z Uniwersytetu Warszawskiego Prof. A. Biernacki, Dr S. Ławkowicz, delegatka M. O. N.-u Dr Szymkiewiczowa, z Uniwersytetu Wrocławskiego Prof. Hirszfeld, Prof. Szczeklik, z Uniwersytetu Krakowskiego Prof. Dr Tadeusz Tempka, Prof. Dr L. Tochowicz, Doc. Dr M. Kubiczek, Doc. J. Aleksandrowicz, Doc. Fenczyn J., Doc. Japa J., Dr Cetnarowicz J. Ukonstytuowano tymczasowy zarząd w następującym składzie: Prezes Prof. Dr Tadeusz Tempka, v-ce prezes Prof. Dr Jakubowski, pierwszy sekretarz Doc. J. Aleksandrowicz i drugi sekretarz Dr Ławkowicz. W skład zarządu weszli: Prof. Hirszfeld, Prof. Biernacki i Prof. Roguski. 1) Postanowiono ułożyć statut Polskiego Towarzystwa Hematologicznego i przesłać go do zatwierdzenia odnośnym Władzom. 2) Ustalono, że I Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologicznego odbędzie się w Krakowie w 1-szy i 2-gi dzień Zielonych Świąt 1950 roku. 3) Ustalono jako tematy zjazdu: zagadnienia z zakresu morfologii i serologii łącznie z zagadnieniem przetaczania krwi. Jako tematy programowe ustalono w I-szym dniu zjazdu: Nowe zdobycze hematologii z zakresu morfologii i fizykochemii krwi. (Prof. Dr T. Tempka). Mianownictwo hematologiczne (Doc. J. Aleksandrowicz). Ustalenie norm hematologicznych na terenie Polski (Doc. M. Kubiczek). W II-gim dniu zjazdu: Tematy z zakresu serologii i przetaczania krwi (Prof. Dr Hirszfeld). 4) Postanowiono założyć pismo hematologiczne, którego Komitet Redakcyjny zostanie wybrany na I-szym zjeździe. 5) Uchwalono przystąpienie Polskiego Towarzystwa Hematologicznego do Międzynarodowego Towarzystwa Hematologicznego. 6) Jako bieżące zadanie Zarządu ustalono zorganizowanie ankiety w sprawie ujednostajnienia polskiego mianownictwa hematologicznego. Jako podstawę ankiety wybrał zjazd pracę Prof. Dr T. Tempki i Doc. Dr Aleksandrowicza ogłoszoną w I-szym numerze „Przeglądu Lekarskiego”, w 1949 r. Próba ujednostajnienia mianownictwa hematologicznego. 7) Postanowiono wziąć udział w Międzynarodowym Zjeździe w Cambridge.

Prezes:
Prof. Dr T. Tempka
Sekretarz:
w. z. Doc. Dr J. Japa



a film about **Ludwik Hirsfeld**

written and directed by **Paweł Wysoczyński**

Ludwik Hirsfeld as a young man – **Mariusz Bąkowski** Ludwik Hirsfeld in the 1940's and 1950's – **Andrzej Gała**
Emil von Dungern – **Rafał Habel-Bloodgood** voice of Ludwik Hirsfeld – **Mariusz Benoit**

edited by **Piasek&Wójcik** cinematography by **Bartosz Bieniek, Jan Paweł Trzaska, Piotr Chodura** set design **Adam Kornafel, Malgorzata Giecwicz**
costumes **Monika Ugrewicz-Szypp** music by **Michał Lorenc** sound design **Marcin Lenarczyk** sound on set **Anna Rok, Artur Kuczkowski, Irina Jakuszevska, Artur Dziewieczyński**
archive footage **Ewa Należyty** grading/online **Jarosław Sterczewski ColorPro** opening titles **Adrian Klimczak Platige Image** photo animations **Mateusz Kozak Filmovation**
casting **Bartosz Stasina** production manager **Dominika Mandla** creative producer **Anna Ferens** consultancy **Prof. Marcin Czerwiński**

Black and White Productions, FilMOTEKA Narodowa – Instytut Audiowizualny, Telewizja Polska,
Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy Polish Academy of Science, The Myeloma Treatment Foundation Centre in Kraków, Year of production: 2024

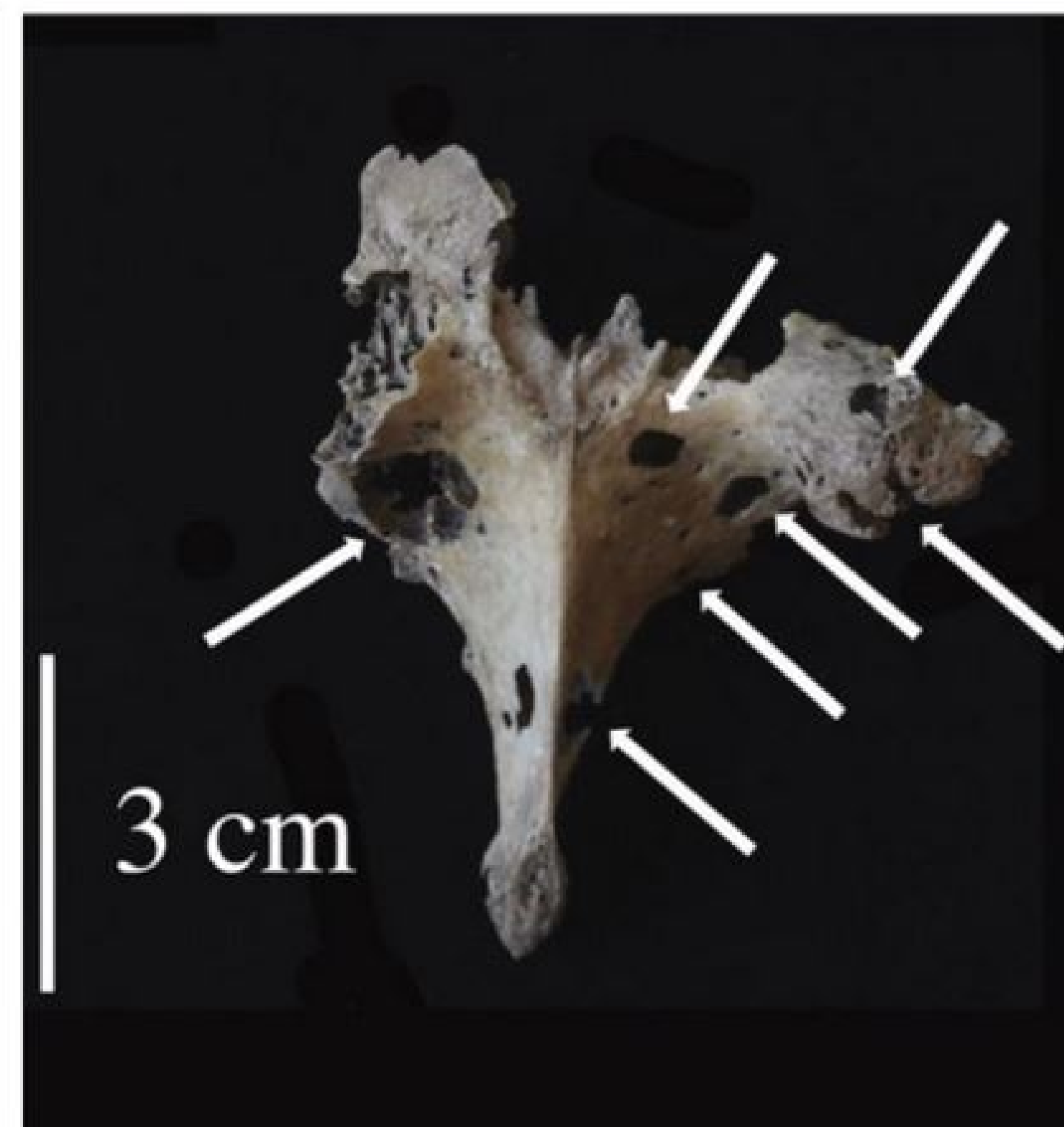
Earliest Myeloma Cases



Sarah Newbury 1844



Egyptian Mummy 700 BC



Bronze age China 1750-1400 BC

Nowotwory komórek plazmatycznych i inne z obecnością paraprotein

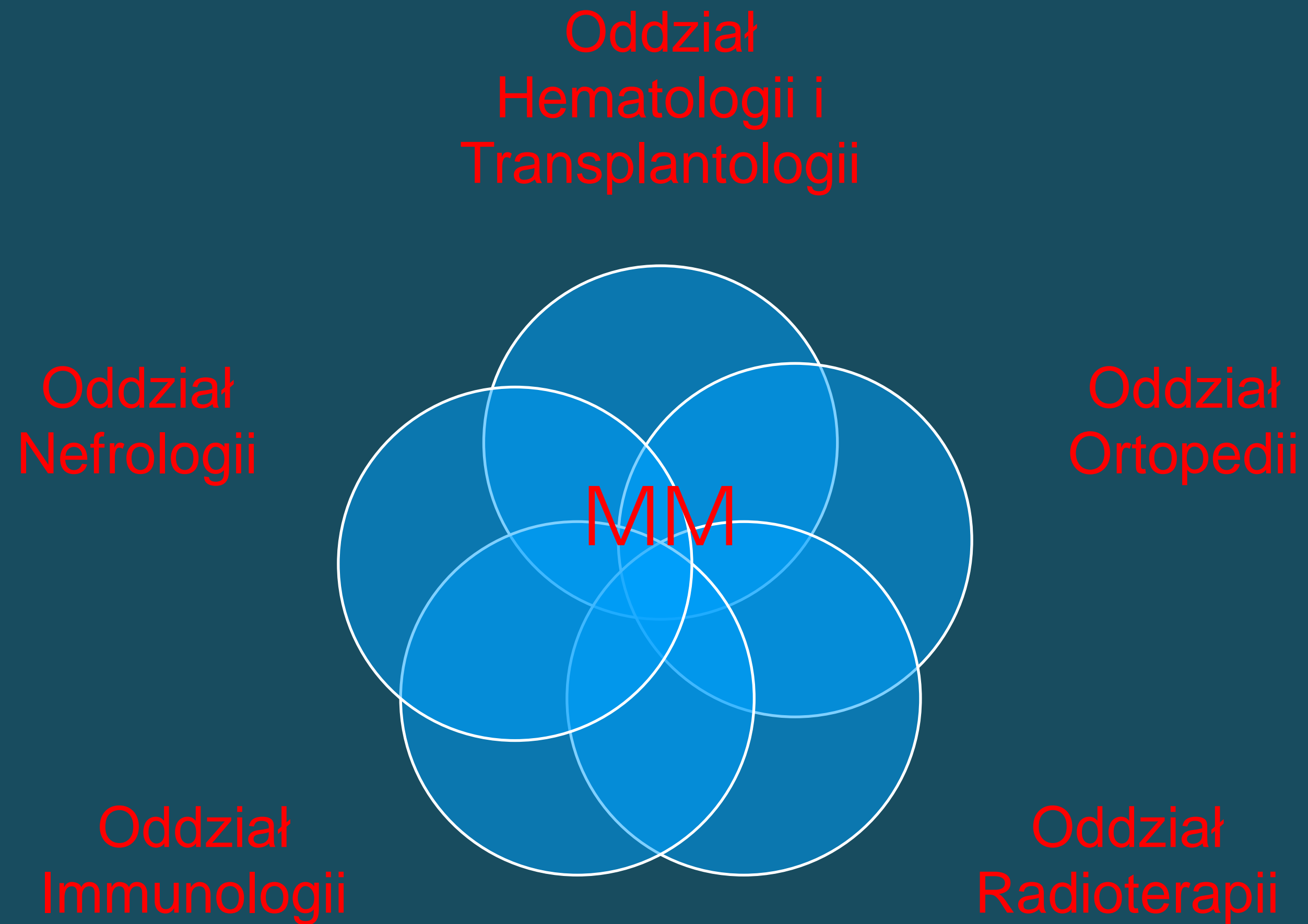
Gammapatie monoklonalne	Choroby z odkładaniem immunoglobulin monoklonalnych	Choroby łańcuchów ciężkich immunoglobulin	Nowotwory komórek plazmatycznych
Choroba zimnych aglutynin (CAD)*	Amyloidoza związana z immunoglobulinami (AL)	Choroby łańcuchów ciężkich Mu	Plasmocytoma
IgM gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu	Choroba depozytowa immunoglobulin monoklonalnych	Choroby łańcuchów ciężkich Gamma	Szpiczak plazmocytowy
Nie-IgM gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu		Choroby łańcuchów ciężkich Alpha	Nowotwory komórek plazmatycznych z zespołem paranowotworowym (POEMS, TEMPI, AESOP)*
Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym*			

Alaggio R et al. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.

* - nowe jednostki

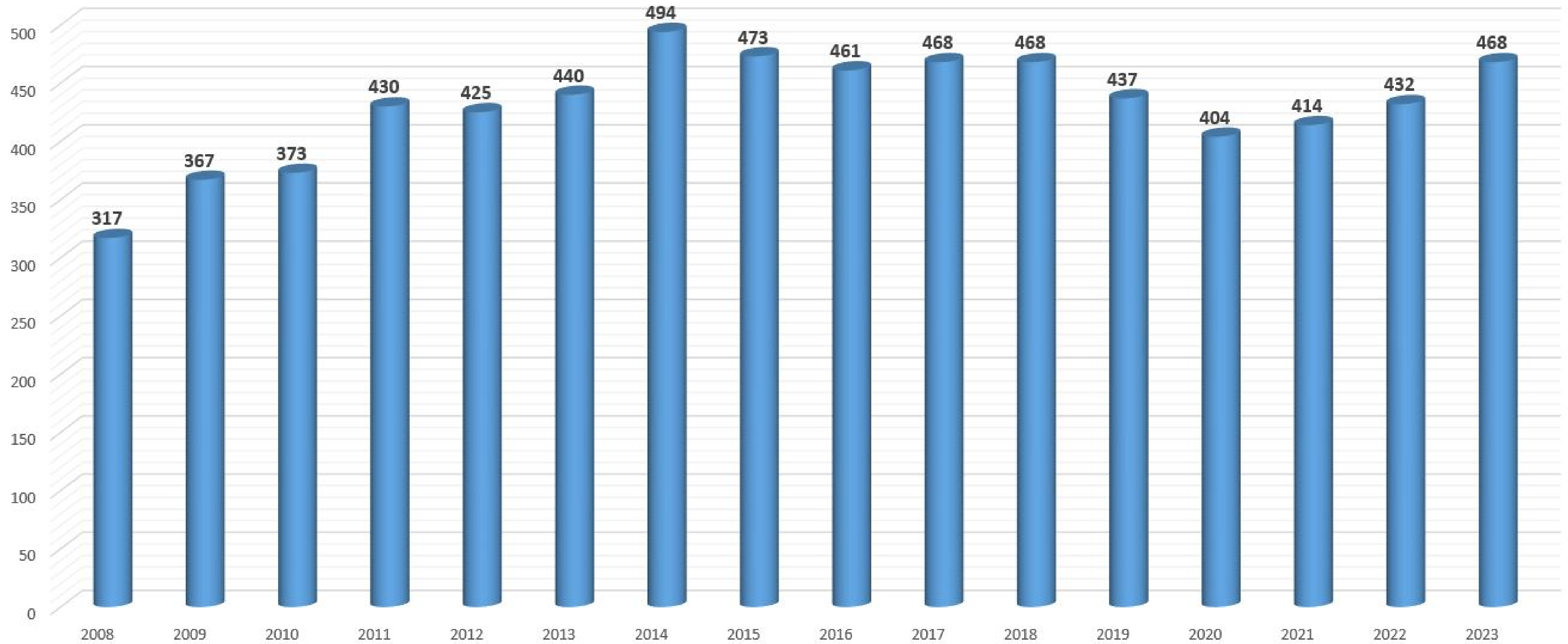
AESOP, Adenopathy and Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma; POEMS, Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes; TEMPI, Teleangiektazja - erytrocytoza - gammopatia monoklonalna - gromadzenie się płynu w przestrzeni okołonerkowej - przeciek wewnątrzplucny

Szpiczak plazmocytowy



Rola Zespołu Multidyscyplinarnego w leczeniu dyskrzacji plazmocytowych

Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Klinice Hematologii UJ CM



Szpiczak plazmocytowy – etiopatogeneza

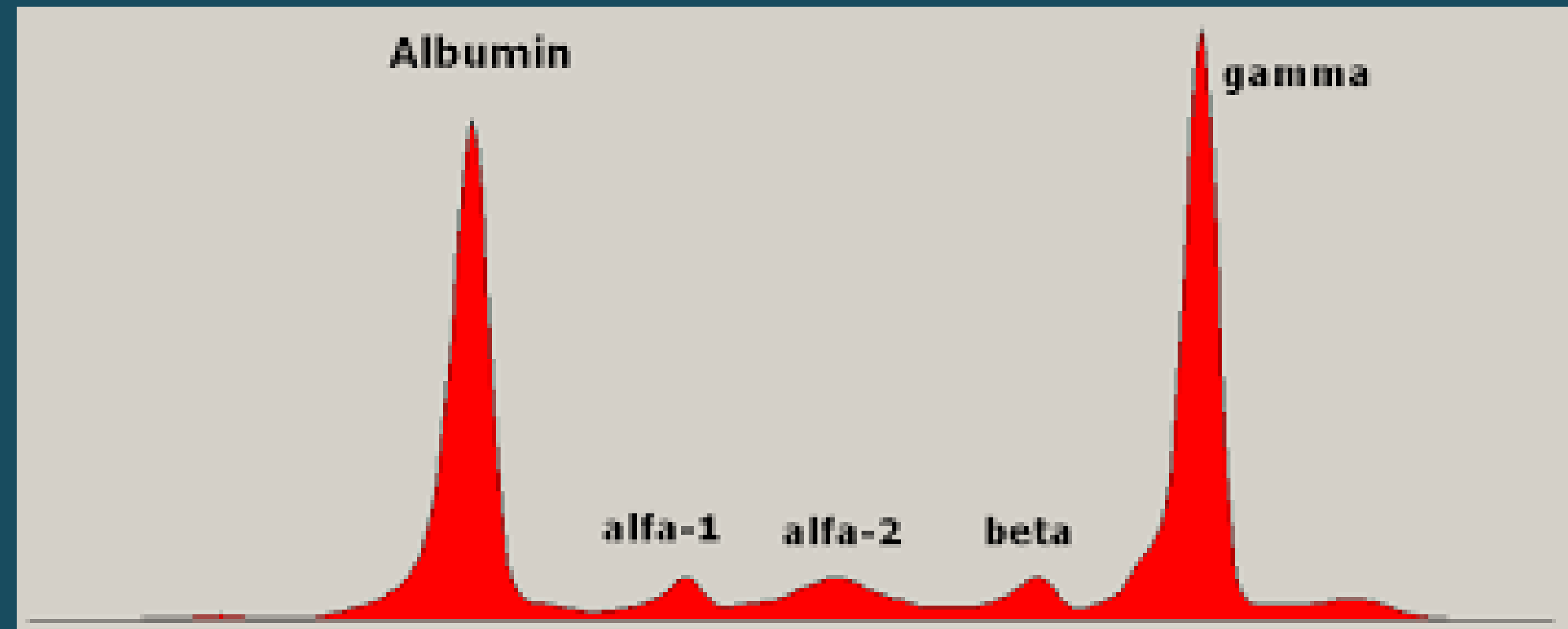
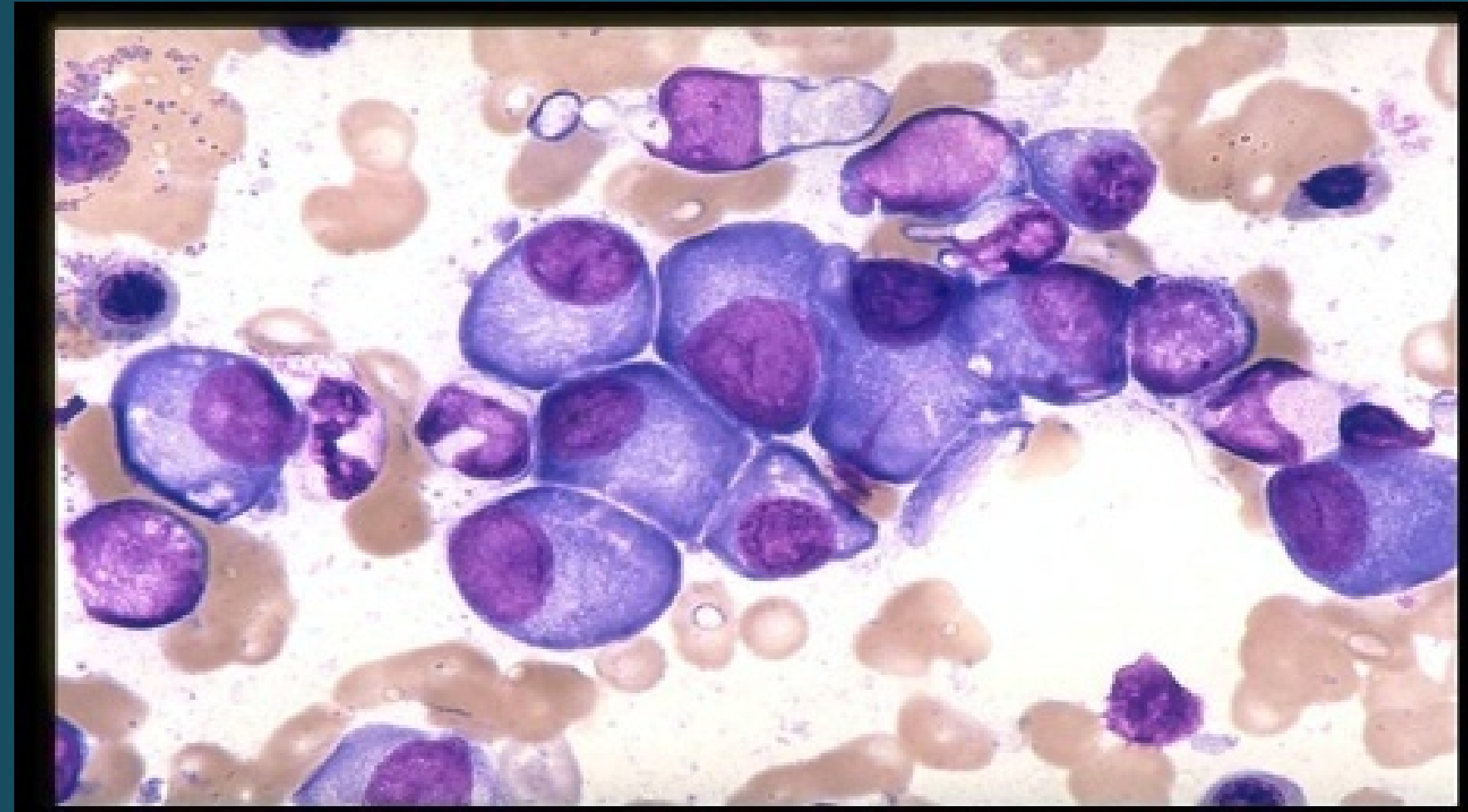
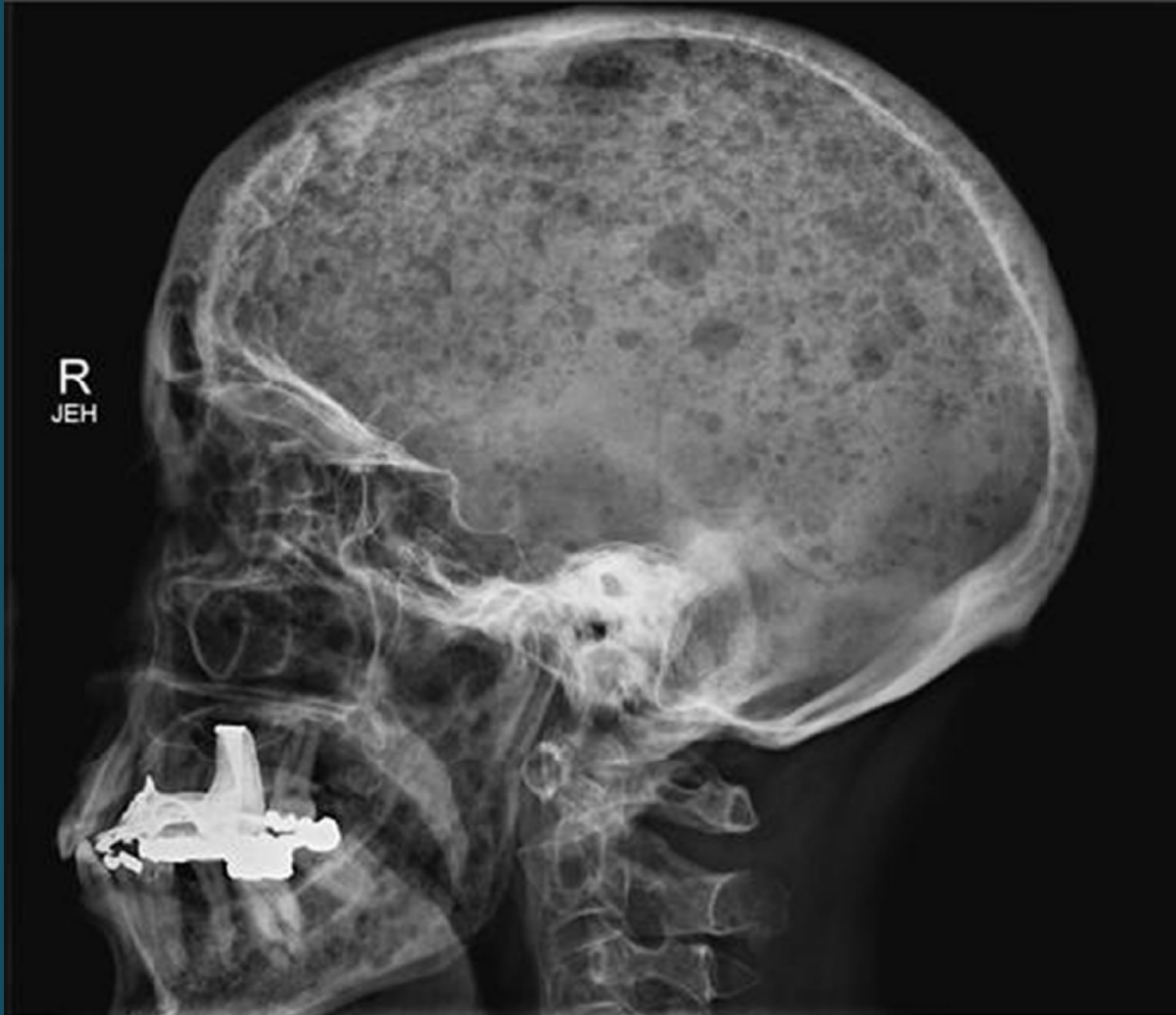
Potwierdzone czynniki ryzyka:

- starszy wiek,
- płeć męska,
- występowanie szpiczaka plazmocytowego u krewnego pierwszego stopnia,
- pochodzenie afroamerykańskie



Rosko i wsp. 2017, Palumbo i wsp. 2011, Cartwright i wsp. 2002, Cook i wsp. 2011, Oberaigner i wsp. 2011, Ailawadhi i wsp. 2018, Waxman i wsp. 2010, Abou-Jawde i wsp. 2006, Iwanga i wsp. 2007, Landgren i wsp. 2009, Greenberg i wsp. 2012, Ailawadhi i wsp. 2012, Hari i wsp. 2010, Kristinsson i wsp. 2009, Landgren i wsp. 2006, Camp i wsp. 2008, Lynch i wsp. 2008.

Potencjalne grupy czynników ryzyka zachorowania na szpiczaka plazmocytowego.



Współczesny algorytm leczenia szpiczaka plazmocytoowego

Terapia 1 linii

Inhibitory proteasomów

Bortezomib, Karfilzomib,*
iksazomib*

Sterydy

Deksametazon, prednizon

Leki immunomodulujące

Talidomid, lenalidomid

Daratumumab

Leki alkilujące

Cyklofosfamid, melfalan

HSCT

Tak

Nie

Terapia nawrotu

Rozważania

Wiek, stan sprawności,
choroby współistniejące

Skuteczność wcześniejszej terapii

Tolerancja wcześniejszej terapii

Rodzaj nawrotu: kliniczny
vs biochemiczny

Wczesny vs późny nawrót

Decyzje

Dublet vs triplet?

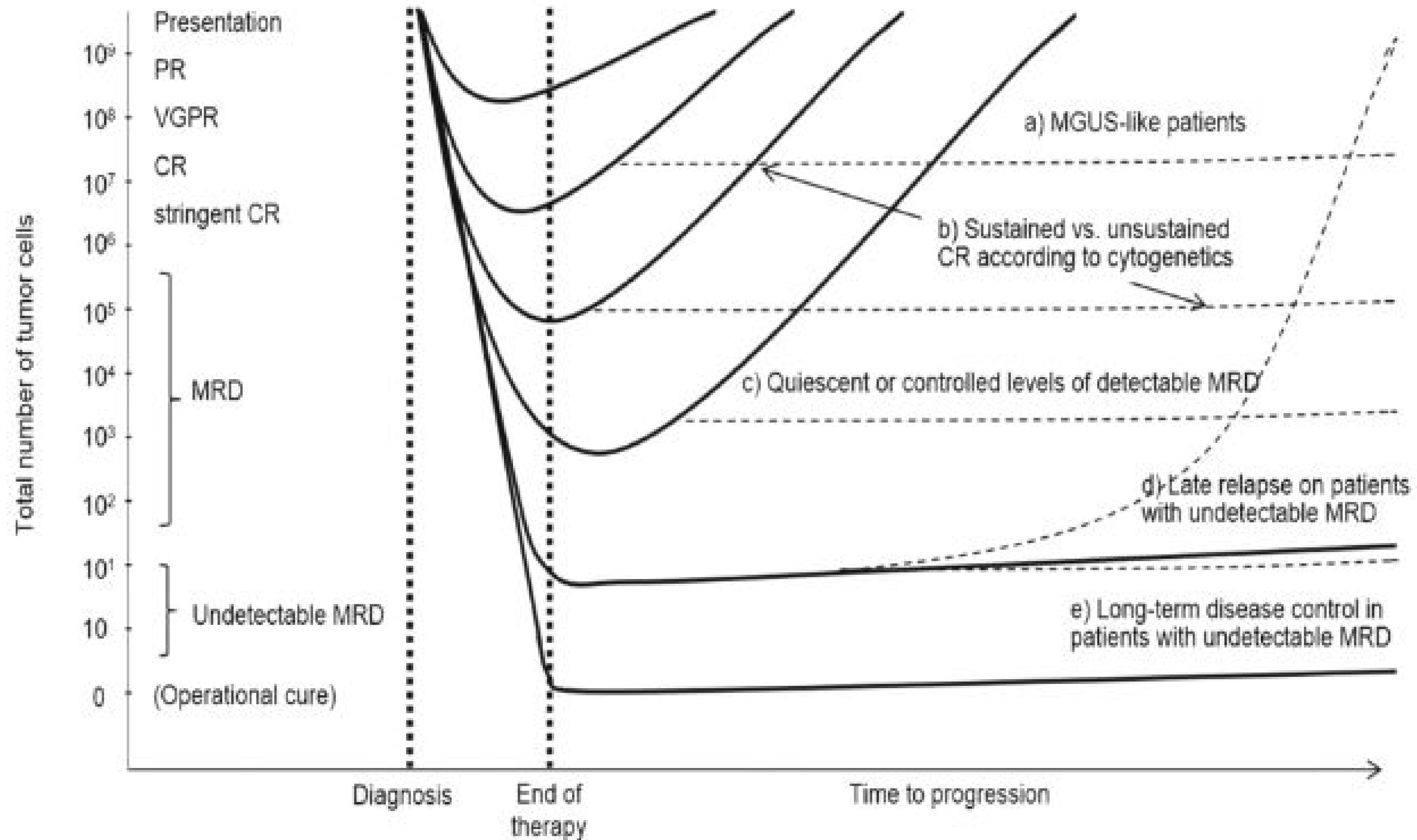
Intensywność dawki?

Zmiana klasy leku?

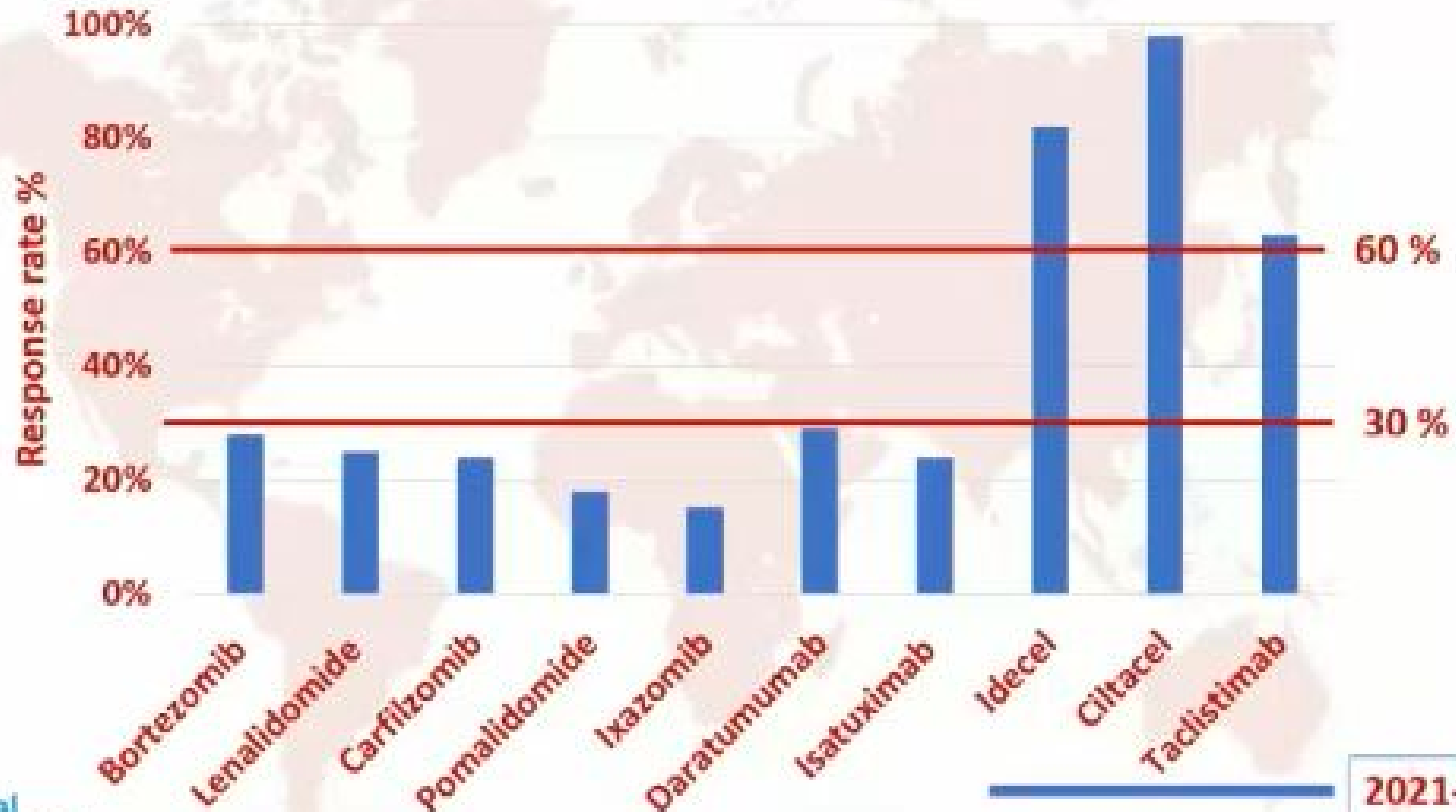
1. lub 2. HSCT?

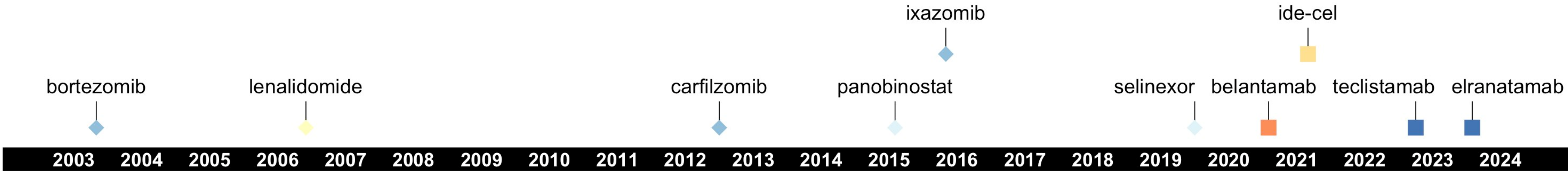
Bardzo duża liczba opcji 1 linii = wiele profili pacjentów w chwili nawrotu

Depth of Response Influence Time to Progression



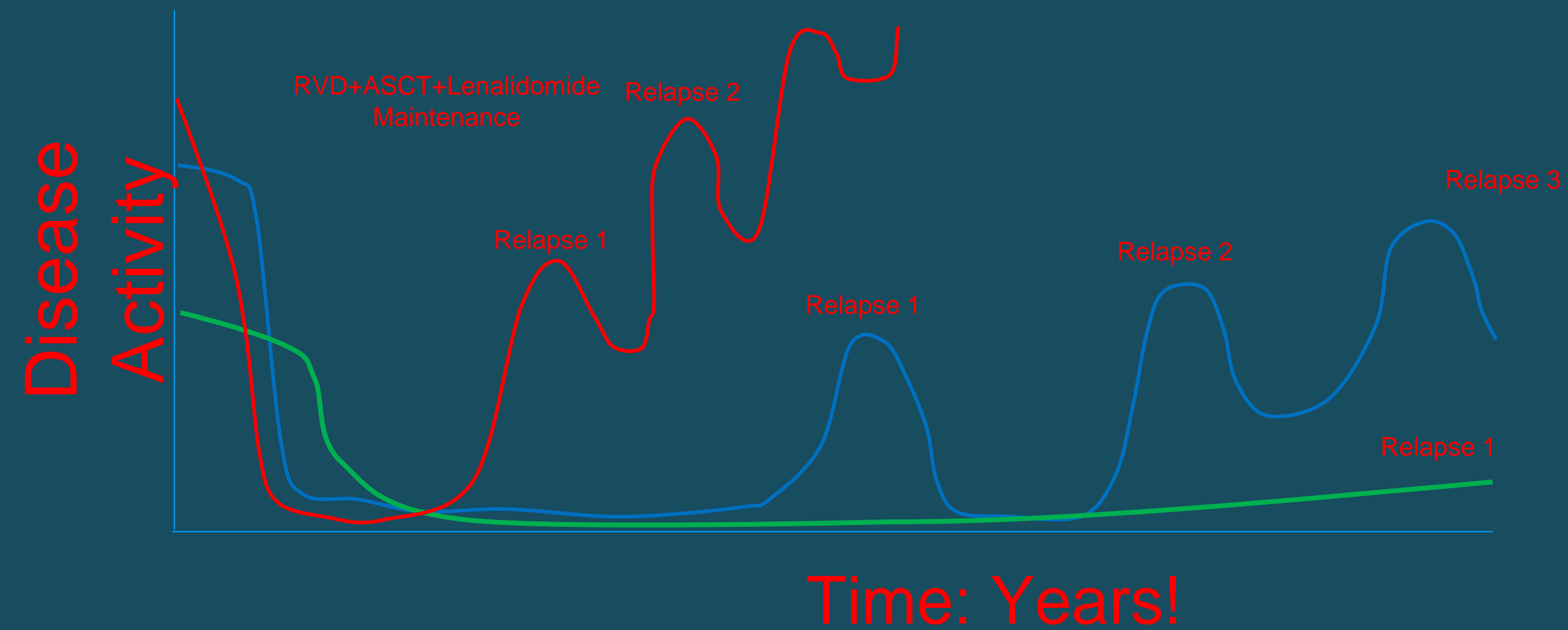
Single Agent Response Rate – Changing Landscape





- BCMA
- CD38
- ▲ GPRC5D
- ◆ Other
- Antibody
- CAR-T
- Other
- T-cell Engager
- Antibody Drug Conjugate
- IMiD
- Proteasome Inhibitor

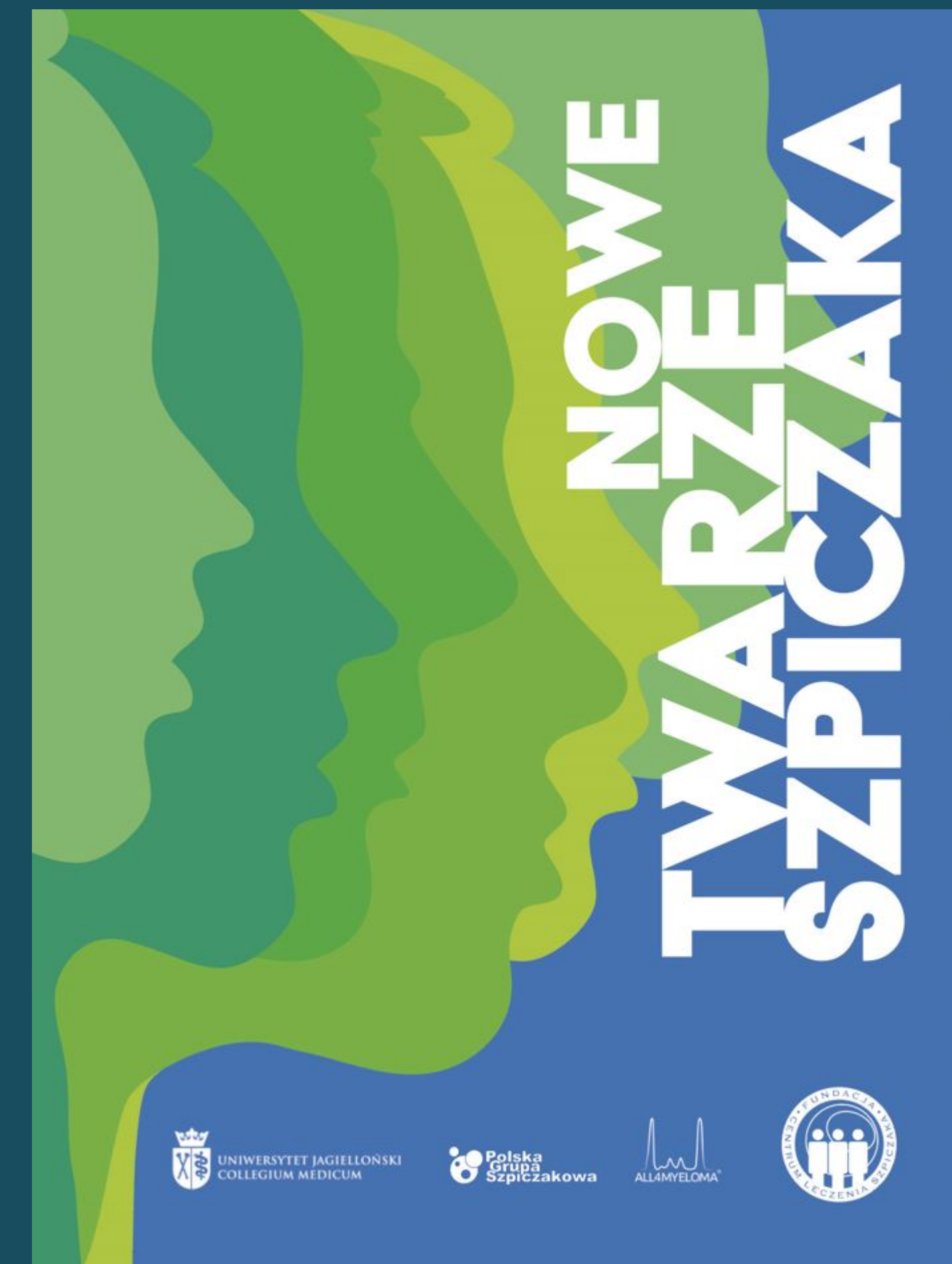
Multiple Myeloma is Not One Disease!



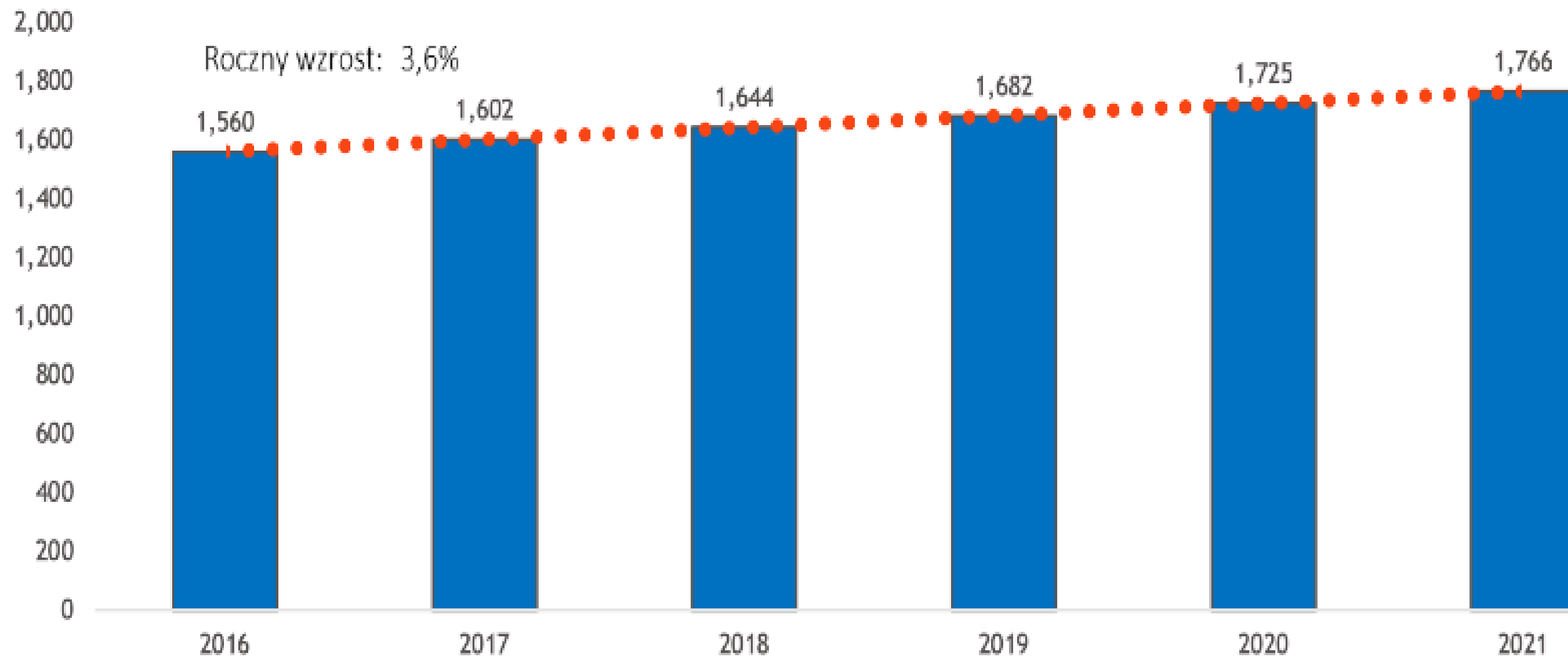
WSZYSTKIE TWARZE SZPICZAKA



HISTORIE PACJENTÓW
CHORYCH NA SZPICZAKA
PLAZMOCYTOWEGO
NA 100-LECIE ODZYSKANIA
PRZEZ POLSKĄ NIEPODLEGŁOŚĆ



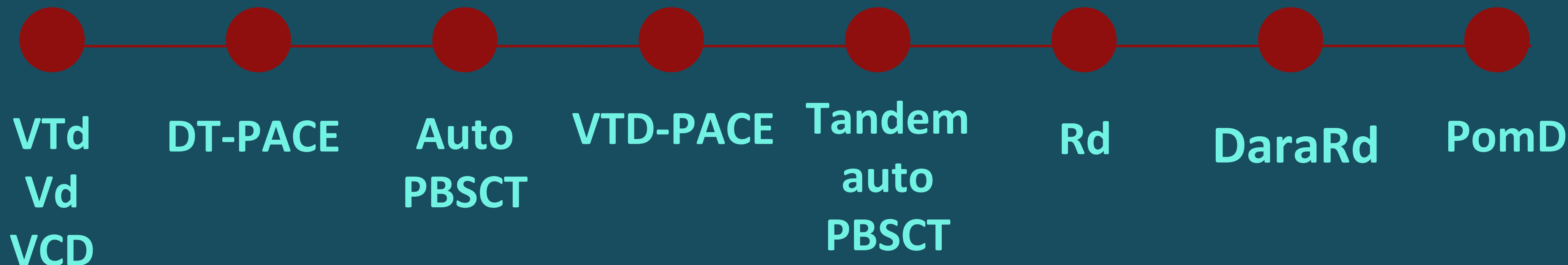
Liczba nowych zachorowań: C90 szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych*



Populacja	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań: C90 szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych*	1 560	1 602	1 644	1 682	1 725	1 766
% rozpoznań ze szpiczakiem mnogim spośród wszystkich nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90**	92%					
Liczba nowych zachorowań szpiczak mnogi	1 435	1 474	1 512	1 548	1 587	1 625

Pacjentka, 46 lat w chwili zachorowania

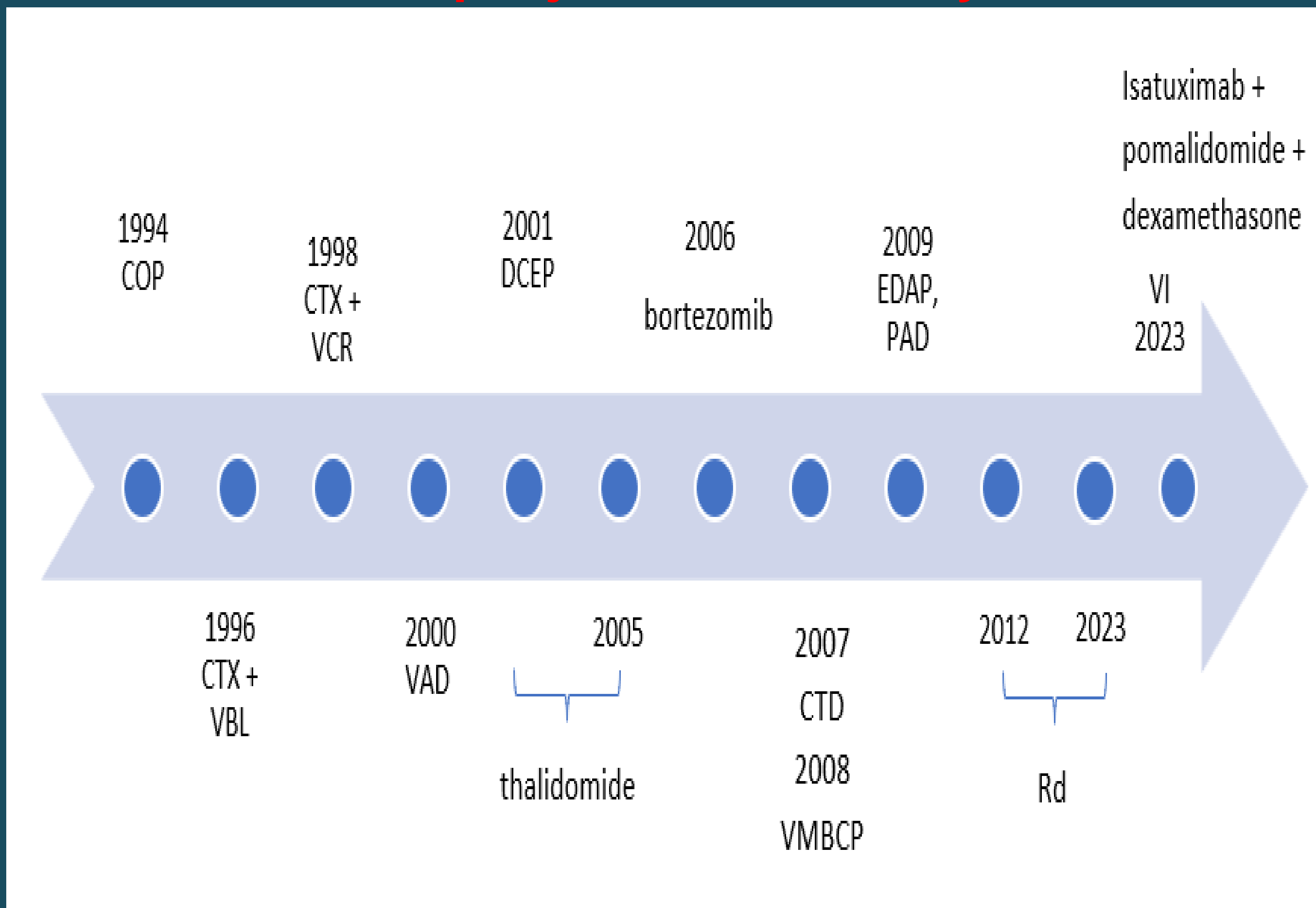
Linie terapii (2016 – 2024)

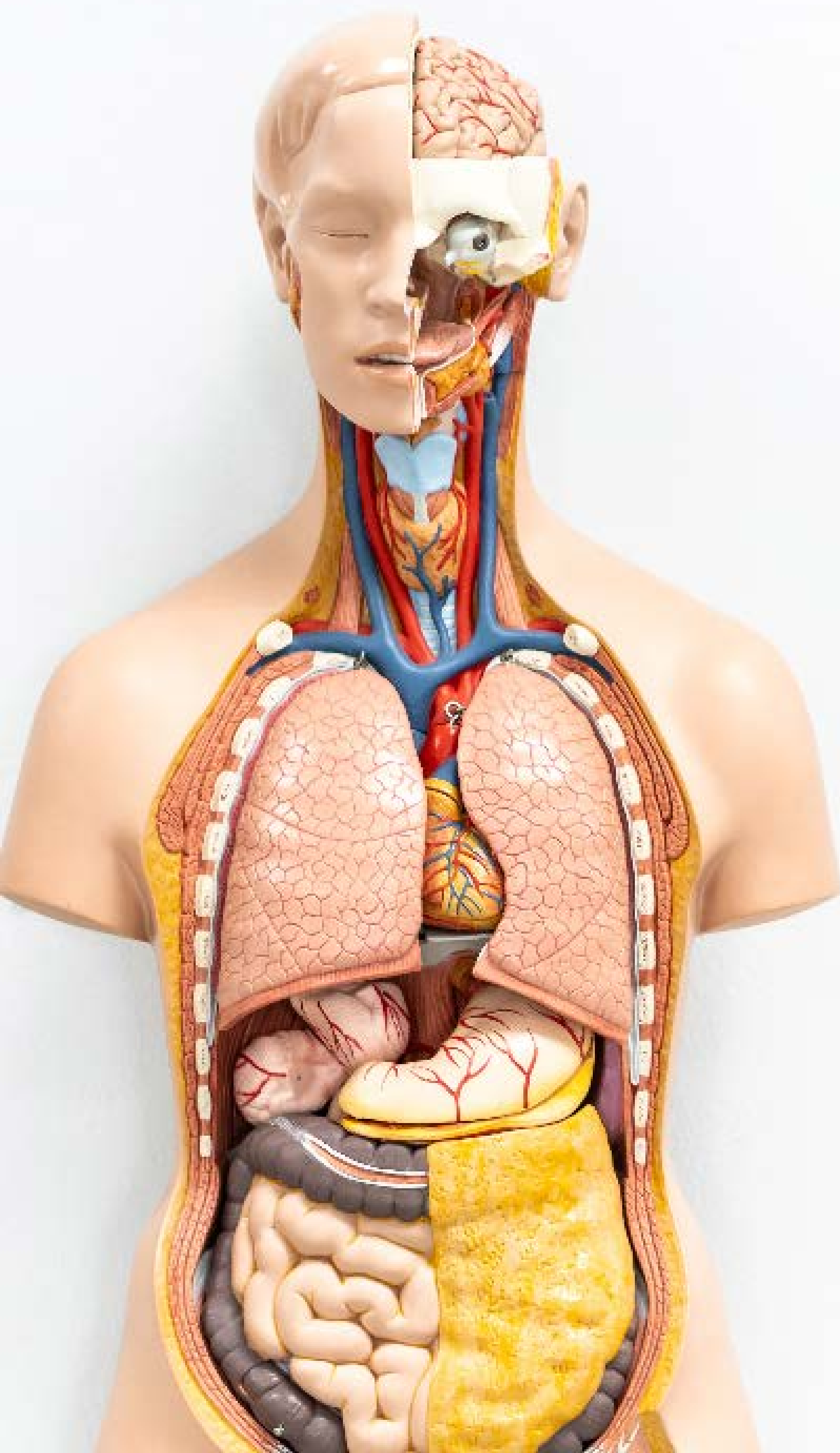


TEC

- Tolerancja bardzo dobra, lek podawany bez powikłań.
- Chora zgłaszała jedynie bóle kostne żeber pierwszego dnia.
Brak wzrostu temperatury ciała.
- Poza niewielkim wzrostem CRP i prokalcytoniny nie obserwowano istotnych klinicznie objawów niepożądanych, w tym cech zespołu uwalniania cytokin.

OPIS PRZYPADKU – pacjent A.D. leczony w Krakowie od 30 lat





Toksyczność terapii szpiczaka plazmocytoowego

Mózg

Zaburzenia poznawcze (IMiD)
Neurotoksyczność (CAR T)
Zmiany nastoju (kortykosteroidy)
Astenia/ zmiany stanu psychicznego (selineksor)

Oczy

Gradówki (bortezomib)
Zapalenie powiek (bortezomib)
Zaburzenia rogówki (koniugaty anty-BCMA)
Zaćma (kortykosteroidy)

Układ wydzielniczy

Hipo/hipertyroidyzm (IMiDs)
Niewydolność nadnerczy (kortykosteroidy)
Hiperglikemia (kortykosteroidy)
Hypokalcemia (Denosumab)

Nerwy obwodowe

Neuropatie (bortezomib, talidomid, Bi-mAbs)

Serce

Zastoinowa niewydolność serca (karfilzomib)
Arytmia (karfilzomib, panobinostat)
Ostre zespoły wieńcowe (karfilzomib)
Ból serca w klatce piersiowej (karfilzomib)

Układ naczyniowy

Zakrzepica (IMiDs, deksametazon)

Płuca

Nadciśnienie płucne (karfilzomib)
Infekcje (liczne leki)
Duszność (karfilzomib, mAbs)
Przewodnienie (kortykosteroidy)
Zatory płucne (IMiDs)

Nerki

AKI (karfilzomib, bisfosfoniany)
Mikroangiopatie zakrzepowe (PI)
Hyponatremia (selineksor)

Ogólne

Zmniejszona jakość życia, zmęczenie, ból, infekcje

Zaburzenia hematologiczne

Niedokrwistość (liczne leki)
Neutropenia (liczne leki)
Małopłytkowość (liczne leki)
Retikulocytoza (karfilzomib)

Nowotwory

Wtórne nowotwory hematologiczne i niehematologiczne

Skóra

Wysypka (IMiDs)
Siniaki (kortykosteroidy)
Półpasiec (bortezomib)

Układ szkieletowy

Aseptyczna martwica kości (kortykosteroidy)
Infekcje stawów (liczne leki)
Osteonekroza szczęki/żuchwy (bisfosfoniany, denosumab)

Żołądkowo-jelitowe

Mdłości/ wymioty (leki doustne)
Zaparcia (talidomid)
Zapalenie żołądka (kortykosteroidy)

Kompleksowa Opieka Specjalistyczna KOS –HEM

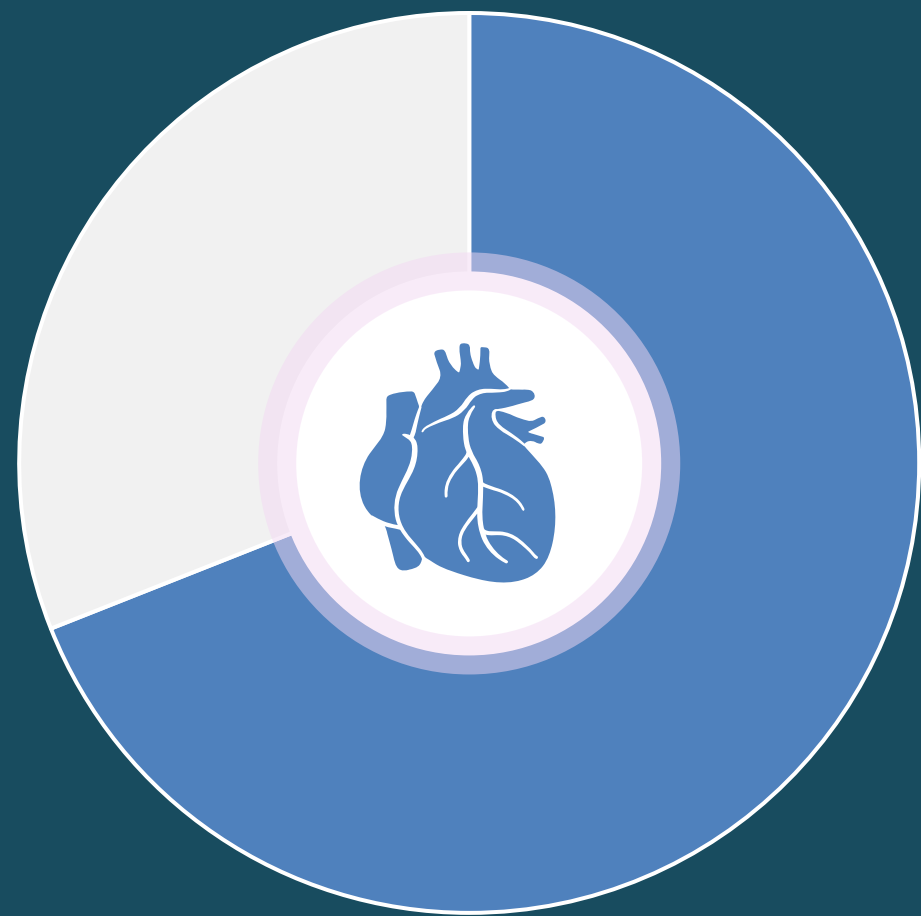


MIEJSCE REALIZACJI:

szpital zapewniający oddział i poradnię hematologiczną oraz spełniający dodatkowe kryteria jakościowe, jak i organizacyjne

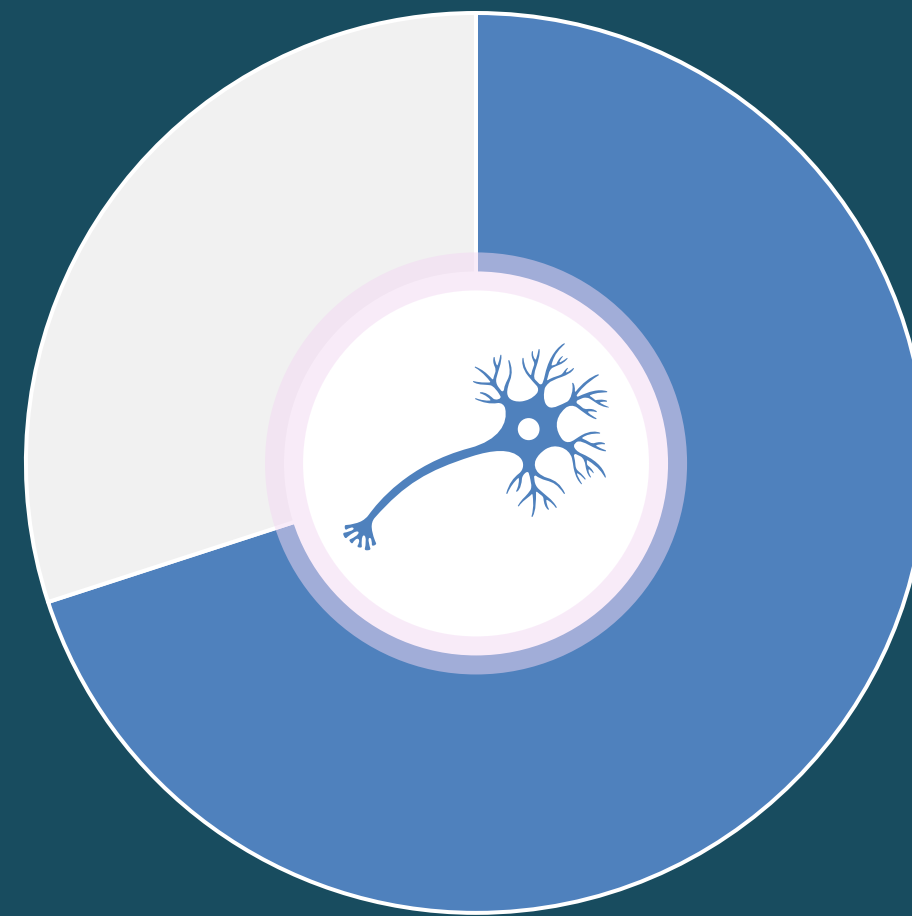
Ilu pacjentów ze szpiczakiem dotyczą choroby współistniejące?

sercowo-naczyniowe



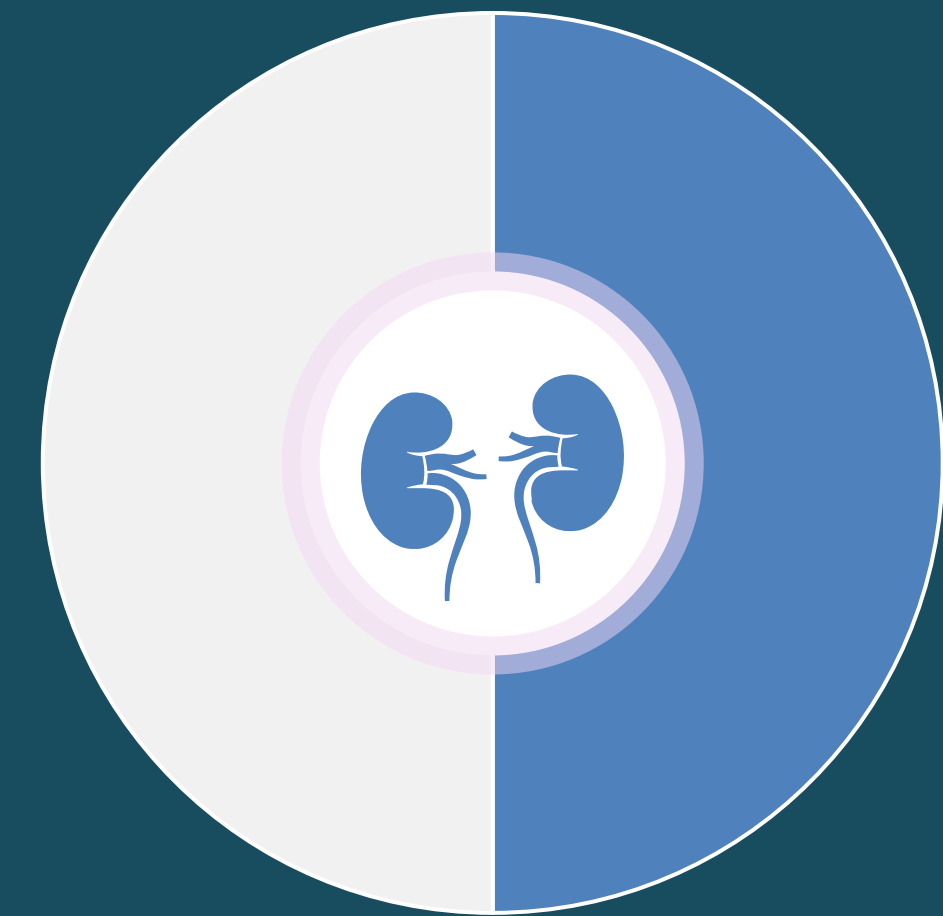
u **69%** pacjentów
z nowo rozpoznanym
szpiczakiem
plazmocytowym¹

neurologiczne



u **70%** chorych
leczonych
bortezomibem mogą
pojawić się objawy
neuropatii obwodowej²

niewydolność nerek



nawet u **50%** chorych
z nowo rozpoznanym
szpiczakiem
plazmocytowym³

Wytyczne leczenia chorych na szpiczaka przebiegającego z uszkodzeniem nerek

Nowo rozpoznany szpiczak plazmocytowy

Oporny i nawrotowy szpiczak plazmocytowy

BORT

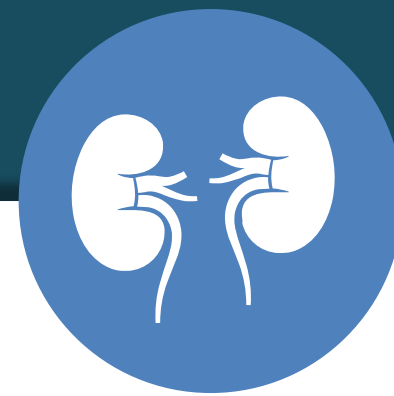
Leczenie z wyboru

Schematy oparte na Bort

BORT

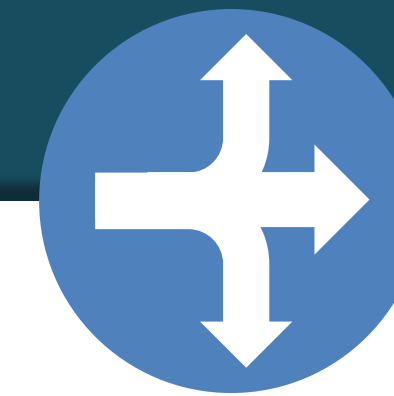
Przeciwwskazania do leczenia Bort

Talidomid
Lenalidomid



Ostra niewydolność nerek

- duże dawki deksametazonu w czasie pierwszych 2-3 cykli,
- dodanie trzeciego leku (np. VRd) w celu zwiększenia skuteczności w indukowaniu remisji.



Wybór leczenia zależny od odpowiedzi na wcześniejszą linię terapii:

- **Odpowiedź na Bort i brak przeciwwskazań do jego stosowania:**
Powtórzenie terapii bortezomibem
- **Przeciwwskazania do leczenia Bort:**
Rozpocząć leczenie lenalidomidem
 - **Oporność na Bort:**
Leczenie lenalidomidem, karfilzomibem, pomalidomidem.

**Neurologiczne
powikłania szpiczaka plazmocytoowego**



Szerokie spektrum neurologicznych objawów i powikłań szpiczaka plazmocytoowego

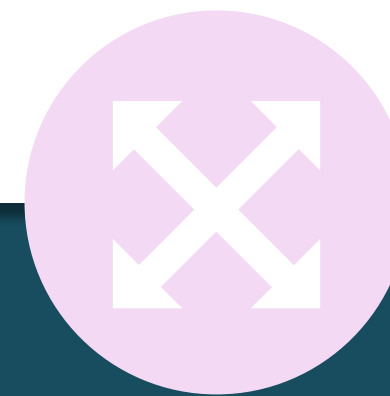
BEZPOŚREDNIA INFILTRACJA STRUKTUR

- **Czaszka:** ból głowy, napady padaczkowe
- **Kręgosłup:** radikulopatie, złamania i pęknięcia kręgów
 - **Opony mózgowo-rdzeniowe:** radikulopatia, encefalopatia, porażenie nerwów czaskowych
- **Nerwy obwodowe:** asymetryczne neuropatie (np. zespołu zdrętwiałego podbródka)



EFEKTY POŚREDNIE

- **Zespół paraneoplastyczny:** neuropatia
- **Zespół metaboliczny:** hiperkalcemia i uremia
- **Zespół nadkrzepliwości:** zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył i zatok mózgu, udar
- **Amyloidoza:** neuropatia obwodowa i autonomiczna



SKUTKI LECZENIA

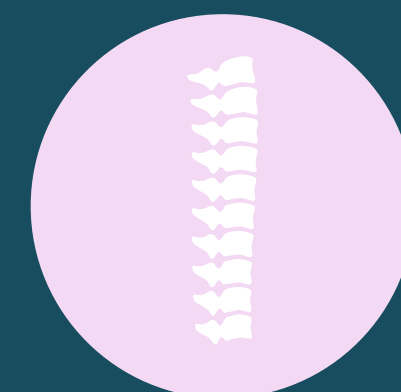
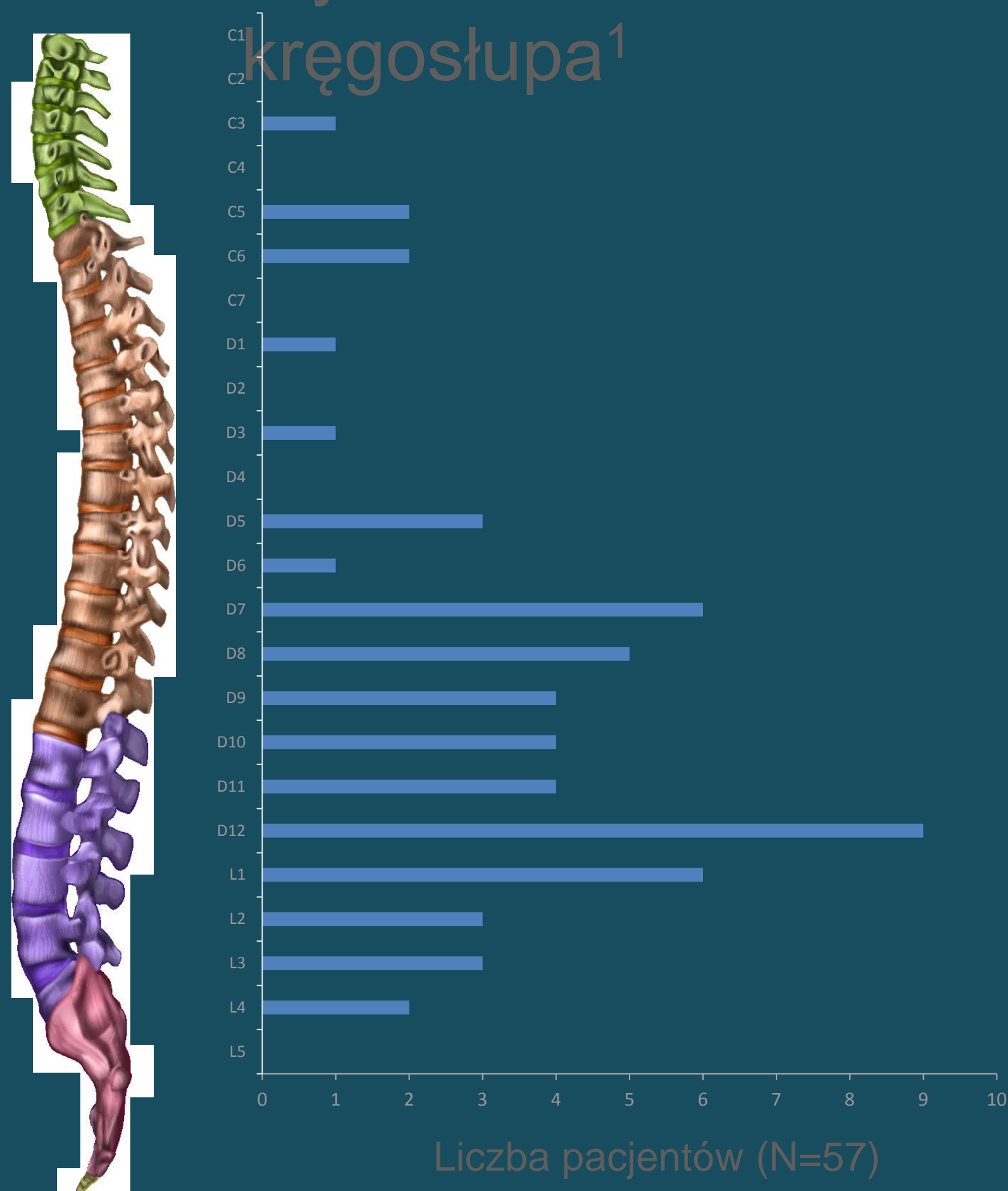
- **Infekcje wtórne** do immunosupresji
- **Neuropatia** (bortezomib, talidomid)
 - **Miopatia** (kortykosteroidy)
- **Napady padaczkowe** (melfalan)
 - **Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii** (bortezomib)



Radikulopatie w przebiegu szpiczaka plazmocytyowego



Częstość złamań kręgów w różnych odcinkach kręgosłupa¹



Neurologiczne objawy ucisku na korzenie nerwowe i rdzeń kręgowy^{2,3}

Objawy korzeniowe:

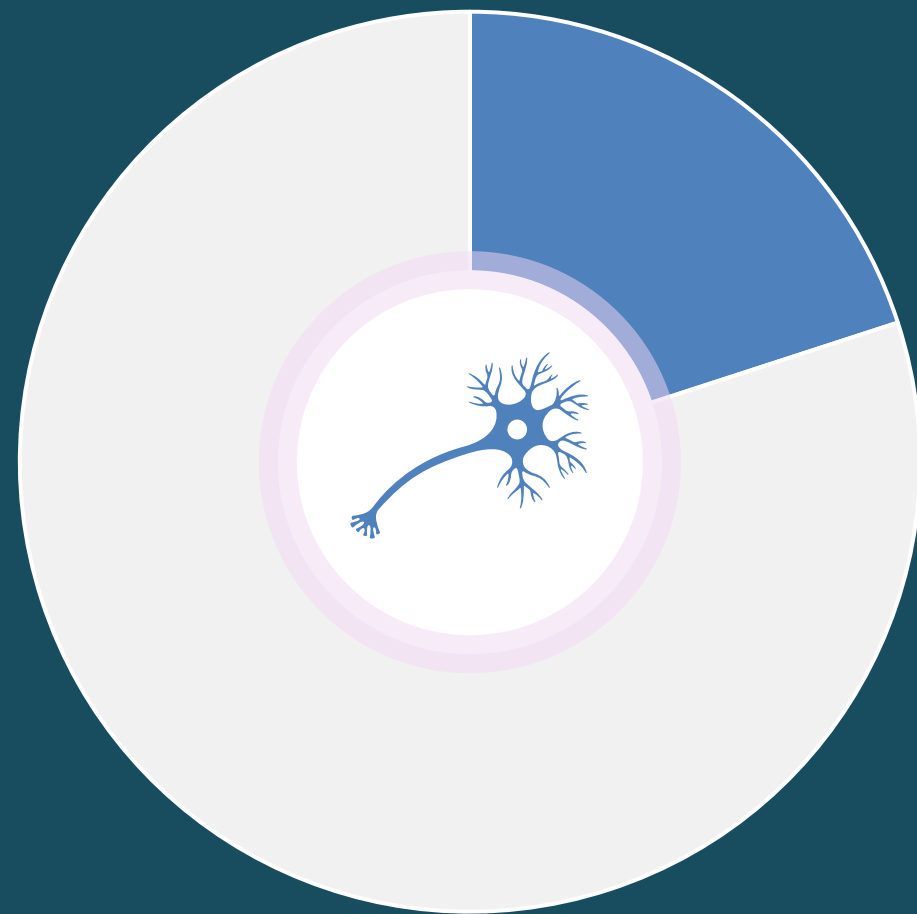
- Drętwienie i mrowienie
 - Ból
 - Osłabienie mięśni
- Zaburzenia czynności jelit i pęcherza moczowego

Objawy rdzeniowe:

- Ból przeszywający i przetrwały
- Niedowład i porażenie kończyn
 - Parestezje i utrata czucia
 - Ataksja

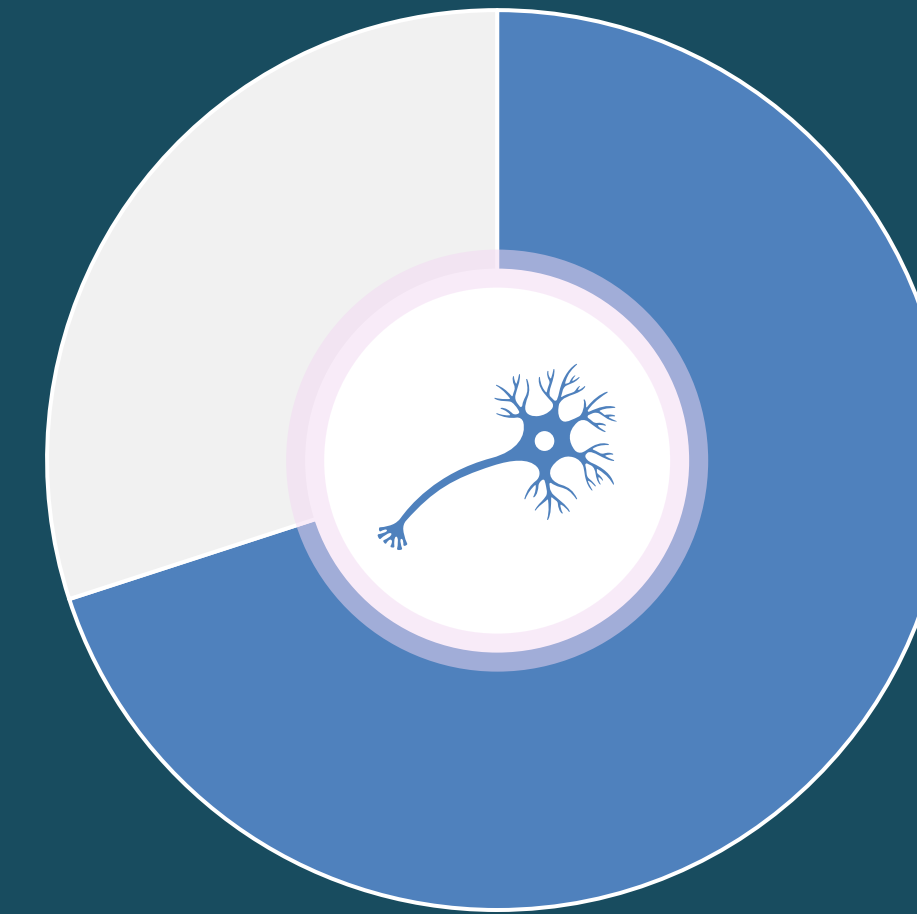
Neuropatia obwodowa jest częstym powikłaniem choroby

Częstość neuropatii obwodowej związanej ze szpiczakiem wynosi od kilku do nawet 20%¹



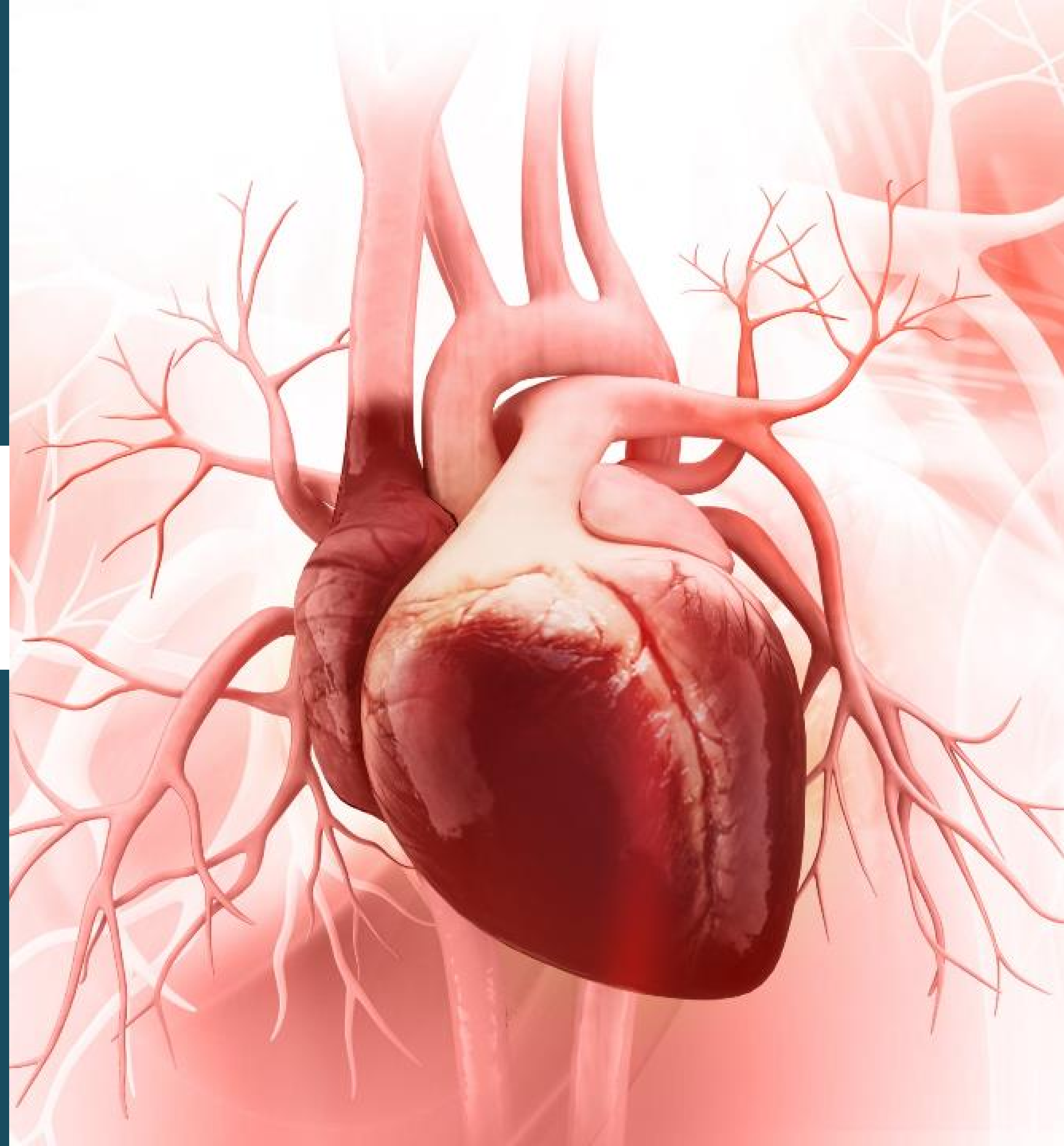
Objawy neuropatii związanej ze szpiczakiem są zwykle obustronne i obejmują parestezje, drętwienie, pieczenie i osłabienie.¹

Częstość neuropatii obwodowej związanej z leczeniem bortezomibem sięga 70%¹



Objawy neuropatii związanej z leczeniem są zwykle obustronne i symetryczne, dystalne i postępujące.^{1,2}

**Choroby sercowo-naczyniowe
w przebiegu szpiczaka
plazmocytowego**



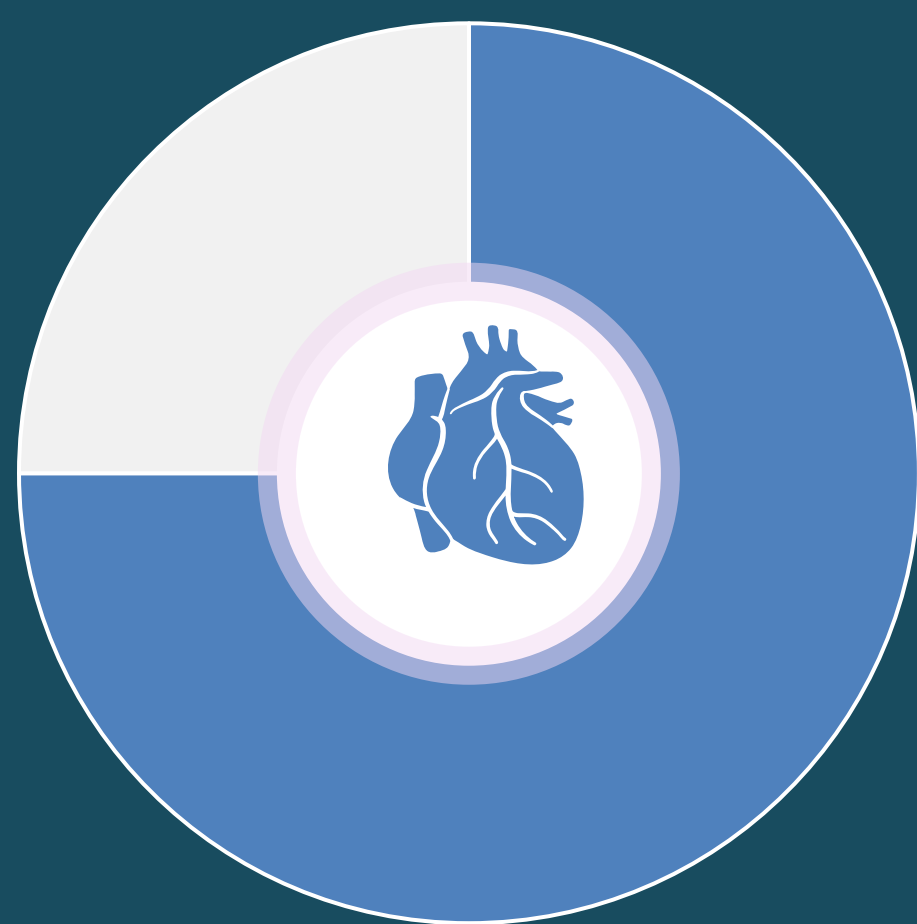
Choroby układu krążenia są powszechne u osób w wieku podeszłym

 70 lat

to mediana wieku zachorowania
na szpiczaka plazmocytozowego¹

Wśród pacjentów w wieku 70 lat kluczowymi chorobami współistniejącymi są choroby układu krążenia i cukrzyca

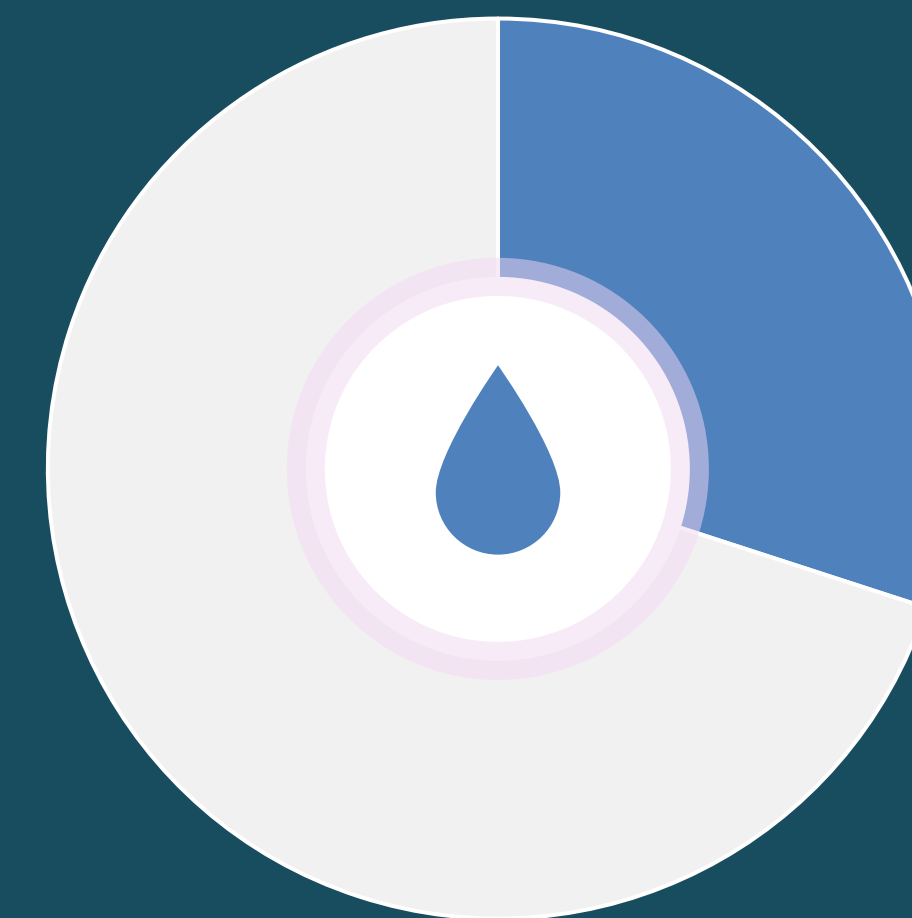
choroby układu krążenia² **nadciśnienie tętnicze³** **cukrzyca⁴**



70 - 75%



53 - 72%



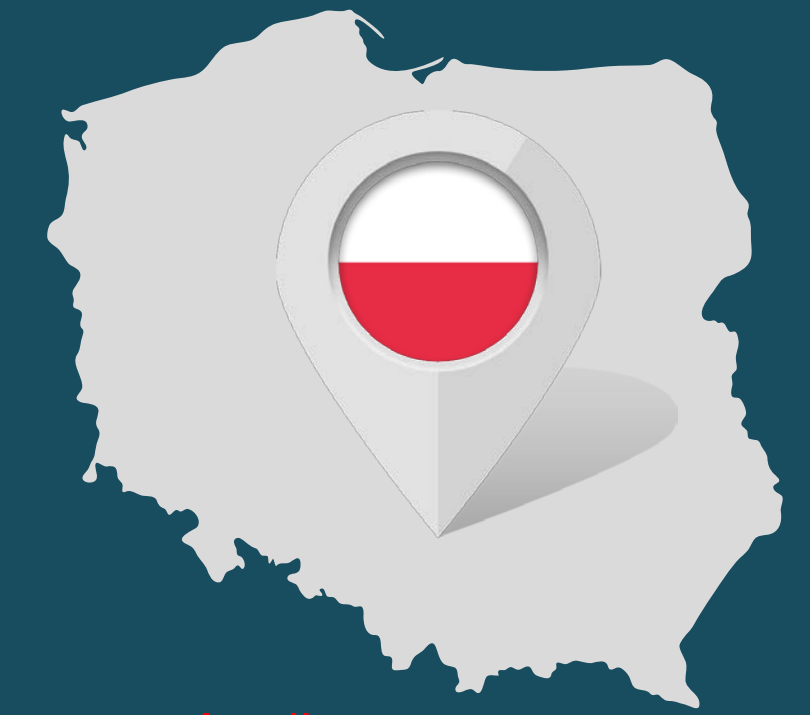
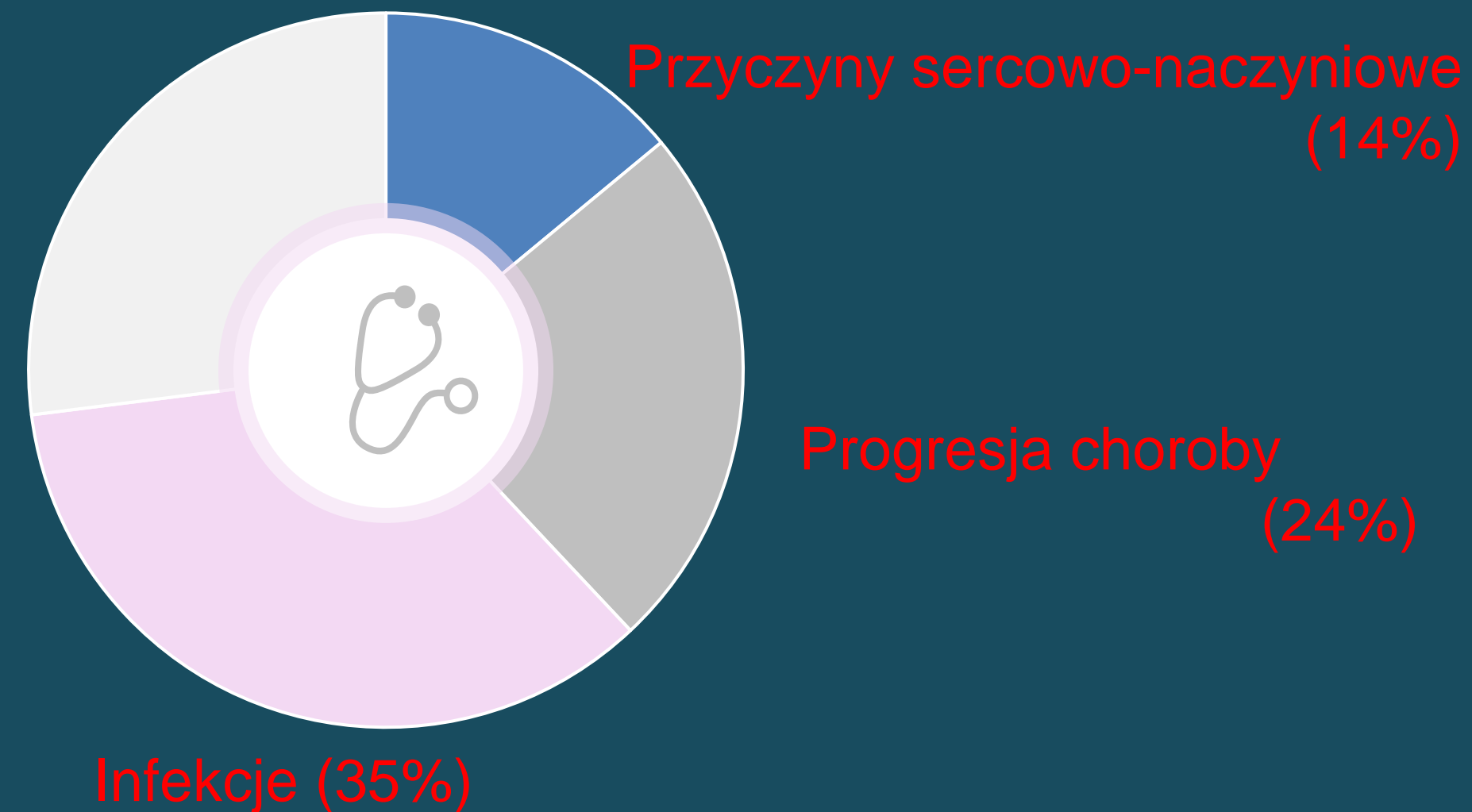
30%

1. Giannopoulos K et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej, 2021. 2. Yazdanyar A, Newman AB. Clin Geriatr Med. 2009;25(4):563-vii. 3. Babatsikou F, Zavitsanou A. Health Science Journal. 2010;4:24-30.

4. Corriere M et al. Curr Diab Rep. 2013;13(6):805-813.

Choroby sercowo-naczyniowe są czynnikiem ryzyka wczesnej śmierci chorych na szpiczaka plazmocytoowego^{1,2}

Choroby sercowo-naczyniowe są trzecią najczęstszą przyczyną wczesnych zgonów wśród chorych na szpiczaka (zgony w ciągu 1 roku od rozpoznania)



Analiza przyczyn wczesnej śmiertelności 197 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych w 15 ośrodkach klinicznych w Polsce w latach 2006-2019¹

Występowanie chorób sercowo-naczyniowych lub ich czynników ryzyka skraca czas przeżycia pacjentów ze szpiczakiem^{1,2}

1. Charliński G et al. Pol Arch Intern Med. 2021;131:527-534.

2. Backs D et al. Oncotarget. 2019;10:3154-3165.

JAK AKTYWNIENIE ŻYCIE Z NOWOTWOREM PORADNIK

DEKALOG ZDROWEGO ŻYCIA

1. Poznaj samego siebie.
2. Utrzymuj swój organizm w dobrej kondycji.
3. Nie nadużywaj leków.
4. Pozbądź się nałogów.
5. Regularnie uprawiaj sport i bądź aktywny fizycznie.
6. Odżywiaj się prawidłowo.
7. Pamiętaj o hartowaniu organizmu.
8. Rozwijaj umiejętność radzenia sobie ze stresem.
9. Bądź życzliwy dla innych.
10. Żyj uczciwie, ufaj innym i bądź godny zaufania.

„Jak aktywnie żyć z nowotworem?” – to pytanie zadaje wiele osób z wywiadem onkologicznym. Jeszcze więcej nie wie, że można, a nawet trzeba tak żyć na co dzień.

Dlatego opracowaliśmy poradnik skierowany przede wszystkim do osób chorujących na nowotwory i ich rodzin, które często pragną być aktywnymi partnerami w procesie leczenia.

Artur Jurchyszyn i Piotr J. Majcher



JAK AKTYWNIENIE ŻYCIE Z NOWOTWOREM • PORADNIK

JAK AKTYWNIENIE ŻYCIE Z NOWOTWOREM PORADNIK



REDAKCJA NAUKOWA
ARTUR JURCZYSZYN
I PIOTR J. MAJCHER



Korzyści przeważają nad wątpliwościami



Nigdy nie jest za późno



Aktywność zmienia życie



Żyj aktywnie również z chorobą



Chorzy na nowotwory ćwiczą

12-tygodniowy program ćwiczeń 5 razy w tygodniu doprowadził w grupie 60-latków z nowotworami mieloproliferacyjnymi do zwiększenia wydolności organizmu o ponad 20%.



Efekty są spektakularne

Odpowiada to skróceniu czasu biegu na 10 km z 68 do 58 minut. W 3 miesiące byli chorzy na nowotwór mogli przebiec 10 km w czasie poniżej 1 godziny



Efekty przychodzą szybko

Ile wysiłku fizycznego potrzebujemy?



150 minut/ tyg.

Wysiłek umiarkowany, np. szybki marsz w tempie 5 – 7 km/h, zwykle pozwalający na swobodną rozmowę w jego trakcie.

Czynność serca przyspiesza do 64-76% tętna maksymalnego.



75 min/ tyg.

Wysiłek intensywny, np. marsz, trucht, bieg w tempie powyżej 7 km/h.

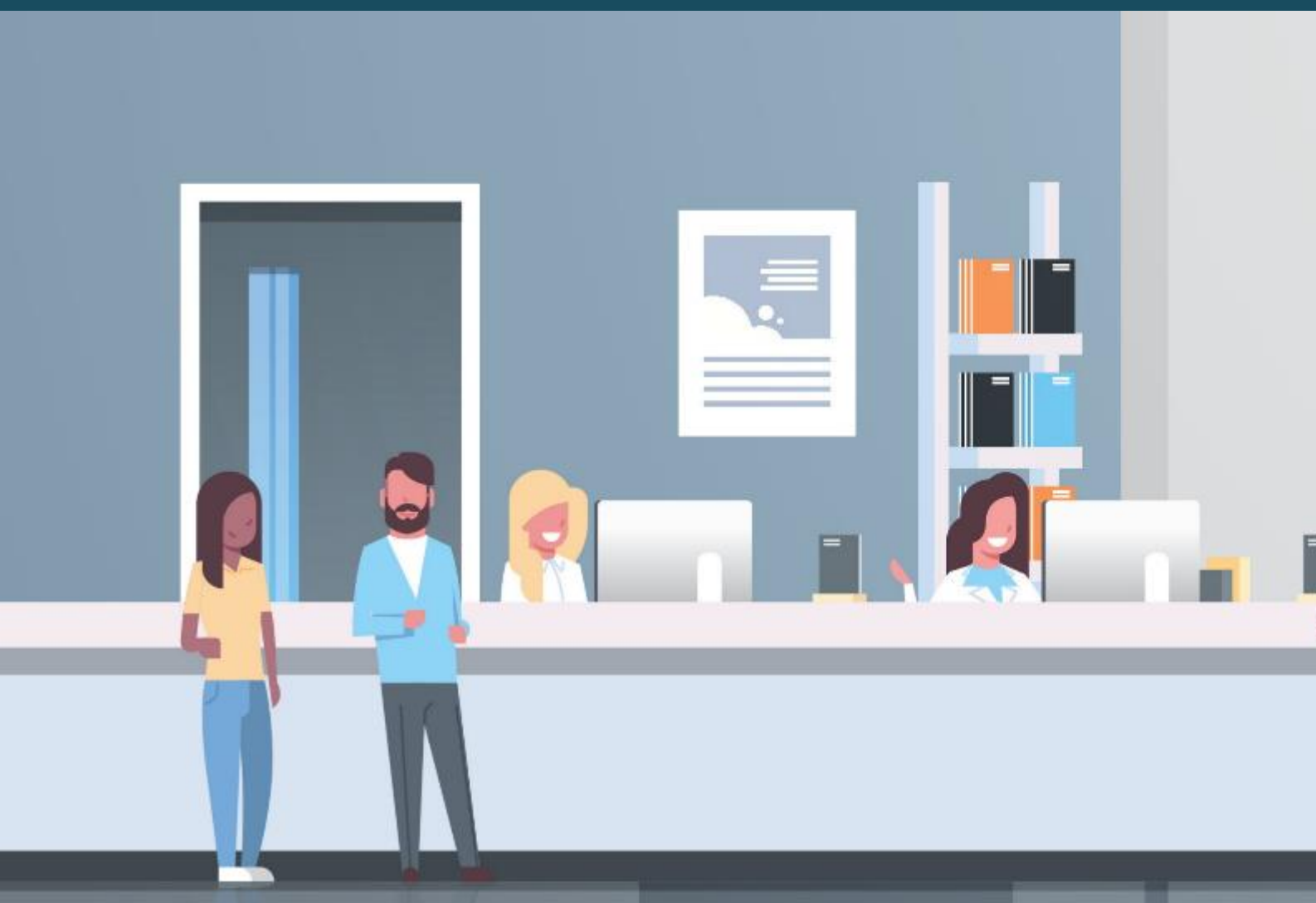
Czynność serca przyspiesza do 77-93% tętna maksymalnego.



300 min/ tyg. wysiłku umiarkowanego lub 150 min/ tyg. wysiłku intensywnego

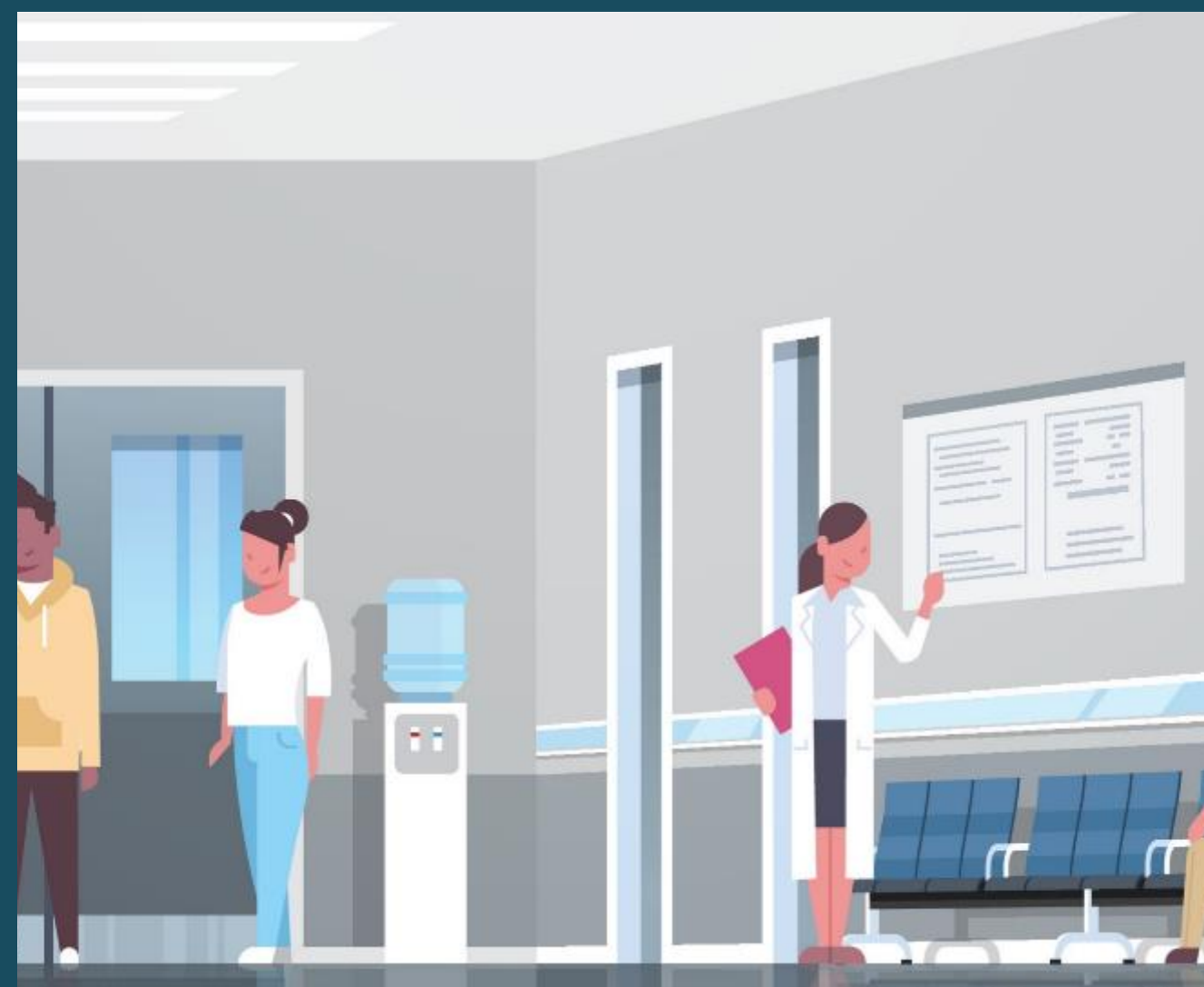
Podwojenie czasu ćwiczeń pozwala na osiągnięcie dodatkowych korzyści zdrowotnych

Tętno maksymalne = 220 – wiek w latach



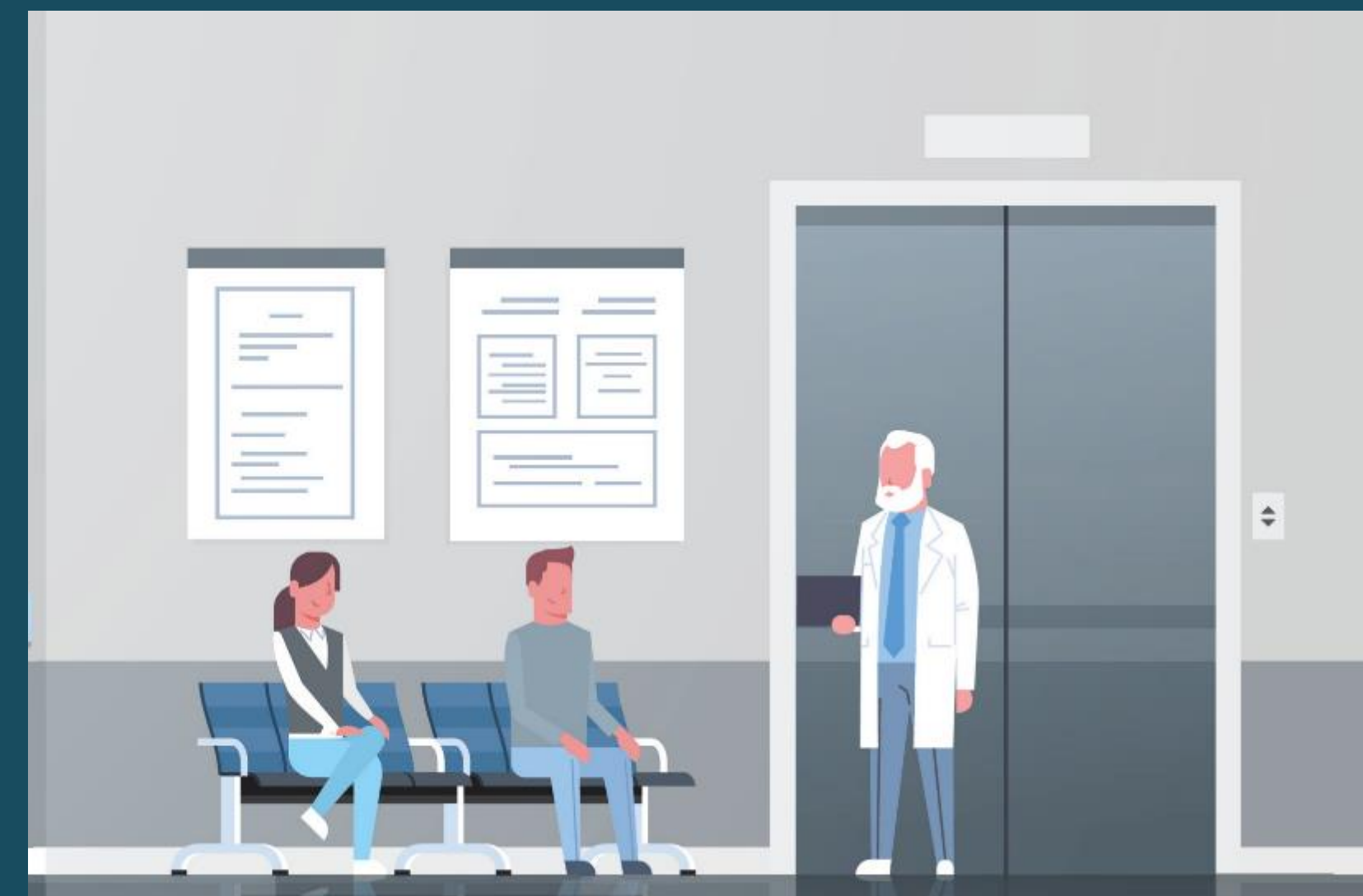
Cancer Units

wielospecjalistyczne ośrodki, w których diagnostyka i leczenie przebiegają zgodnie z koncepcją kompleksowości postępowania, co umożliwia znaczne skrócenie czasu od wystąpienia pierwszych objawów choroby do ustalenia rozpoznania i wdrożenia terapii.



Proces

zdrotowej przebiega etapowo: zaplanowanie świadczeń wg potrzeb zdrowotnych, budowanie siatki połączeń pomiędzy świadczeniodawcami, koordynacja usług zdrowotnych, formalne połączenie zasobów.



Aktualne problemy

Brakuje współpracy między ośrodkami o różnym stopniu referencyjności, najnowocześniejsze metody lecznicze często są niedostępne lub nierefundowane, a efekty terapii, szczególnie jej odległe skutki, nie podlegają należytej ewaluacji.



Zespół konsultantów

Zespół złożony z osób wykonujących zawody medyczne i niemedyczne, realizujących proces rehabilitacji pod kierunkiem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej.



Lekarz prowadzący

prowadzi diagnostykę, zleca (w razie konieczności) badania dodatkowe, ustala rozpoznanie, ustala i prowadzi nadzór nad



Telekonsultacje

względu na niedobory specjalistów, m.in. geriatrów ważna jest możliwość zapewnienia Telekonsultacje, aby zwiększyć dostępność usług medycznych

Jedynym udowodnionym czynnikiem prognostycznym związanym ze stylem życia, istotnie obniżającym szanse zachorowania na MM, także wykrytym w analizie wieloczynnikowej, jest sport, uprawiany systematycznie przez co najmniej pół roku (OR=0,401, 95% CI, 0,277-0,581, p<0,001).

Protekcynny wpływ sportu obserwowano zarówno dla aktywności trwających aktualnie (OR=0,33), jak również dla aktywności odległych w czasie (OR=0,453). Nie stwierdzono, by nieprawidłowe BMI oraz używki – alkohol spożywany regularnie czy nikotynizm – miały wpływ na rozwój szpiczaka.

Wśród czynników środowiskowych największą rolę w etiopatogenezie szpiczaka odgrywa **ekspozycja na środki ochrony roślin**, z ponad trzykrotnie wyższą szansą zachorowania względem braku tej ekspozycji (OR=3,288, p<0,001). Pozostałe, zwiększające szanse rozwoju MM ponad dwukrotnie każda, obejmują: **narażenie na asfalt i smołę** (OR=2,417, p=0,026), **pył węglowy** (OR=2,265, p=0,004), **pary rozpuszczalników organicznych** (OR=2,11, p=0,001), **pyły metalowe** (OR=2,072, p=0,023), **pary gazów i spalin** (OR=2,031, p=0,001) oraz **chemikalia** (OR=1,801, p=0,007).

Wywiad **rodzinny** pozostawał nieistotny dla rozwoju MM, jednakże wszystkie odnotowane zgłoszenia szpiczaka plazmocytozy w rodzinie (w pierwszym stopniu pokrewieństwa) dotyczyły pacjentów z MM.

Wykazano niekorzystny wpływ przewlekłego stosowania leków z grupy **inhibitorów pompy protonowej** (OR=2,378, 95% CI, 1,169-4,839, p=0,017), **blokerów kanałów wapniowych** (OR=1,806, 95% CI, 1,029-3,17, p=0,039) i **beta blokerów** (OR=1,601, 95% CI, 1,044-2,456, p=0,031) na rozwój szpiczaka.

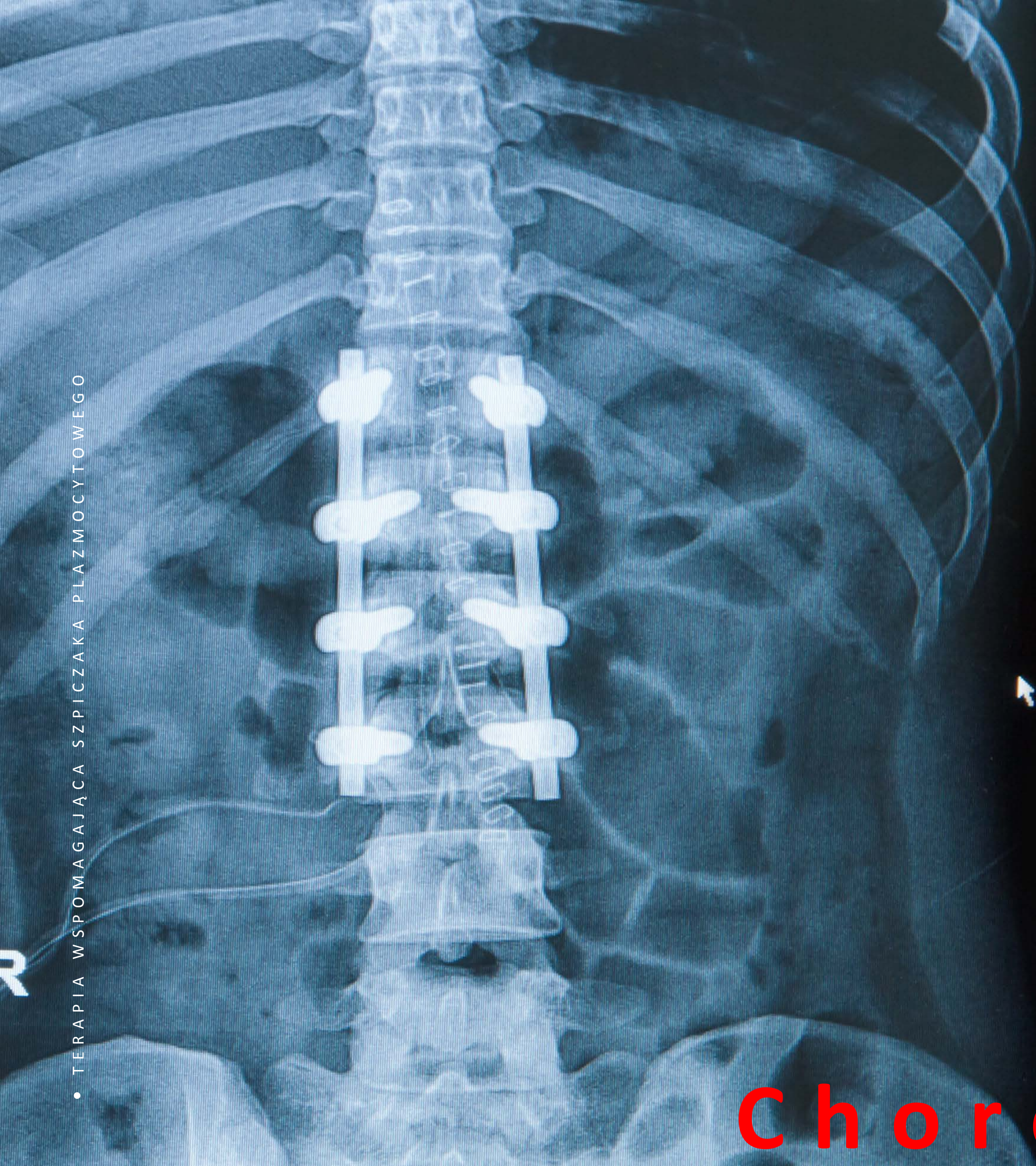
Wiek w momencie diagnozy, a także regularna aktywność fizyczna w ciągu życia, mają wpływ na wyniki niektórych parametrów laboratoryjnych oznaczanych w toku diagnostyki MM (Hgb, kreatynina, mocznik, eGFR, beta-2-mikro).

Patogeneza szpiczaka jest złożonym procesem, w którym istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, uwarunkowania socjodemograficzne, podłoże genetyczne, wywiad chorobowy.

Kluczowe znaczenie ma styl życia, z aktywnością zawodową i aktywnością fizyczną.

Praca doktorska Anna Suska UJCM 2023





• TERAPIA WSPOMAGAJĄCA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

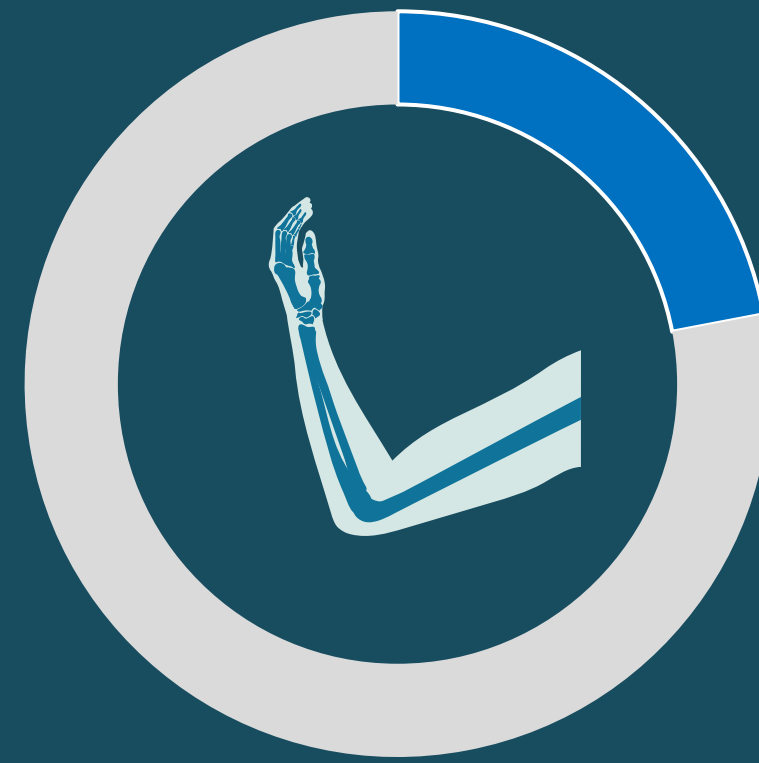


Choroba kostna

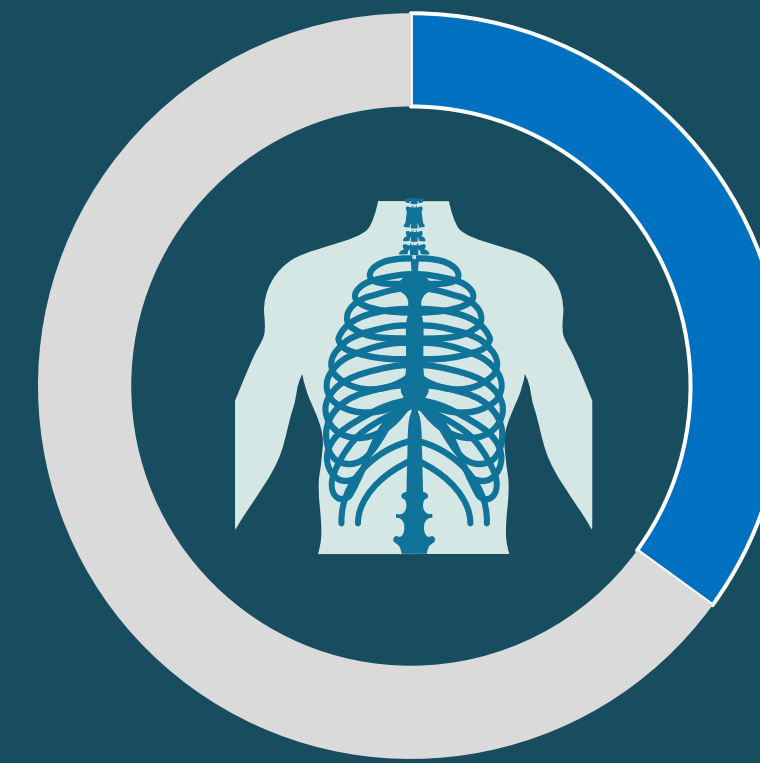
Lokalizacja choroby kostnej



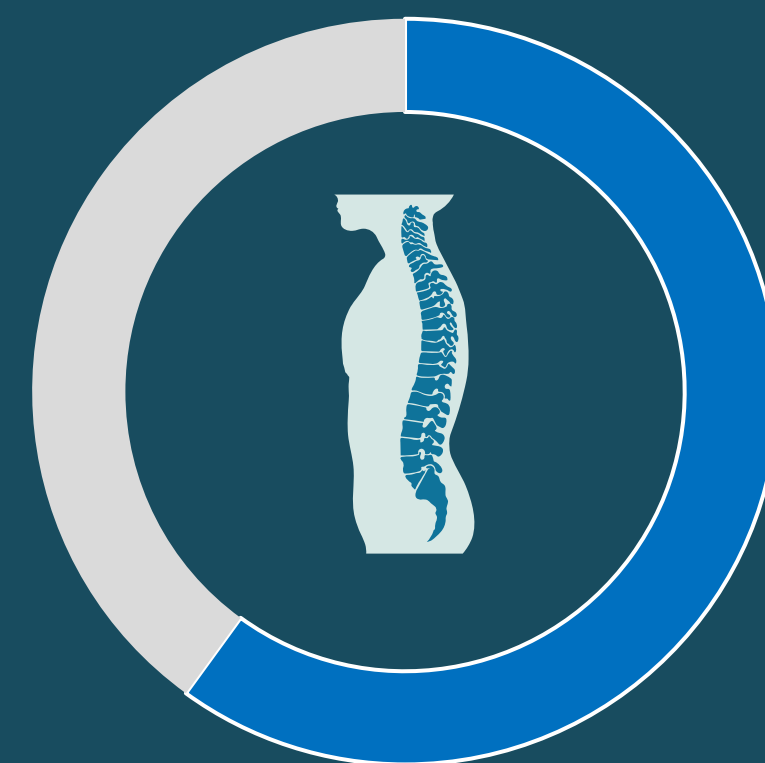
Czaszka; 35%



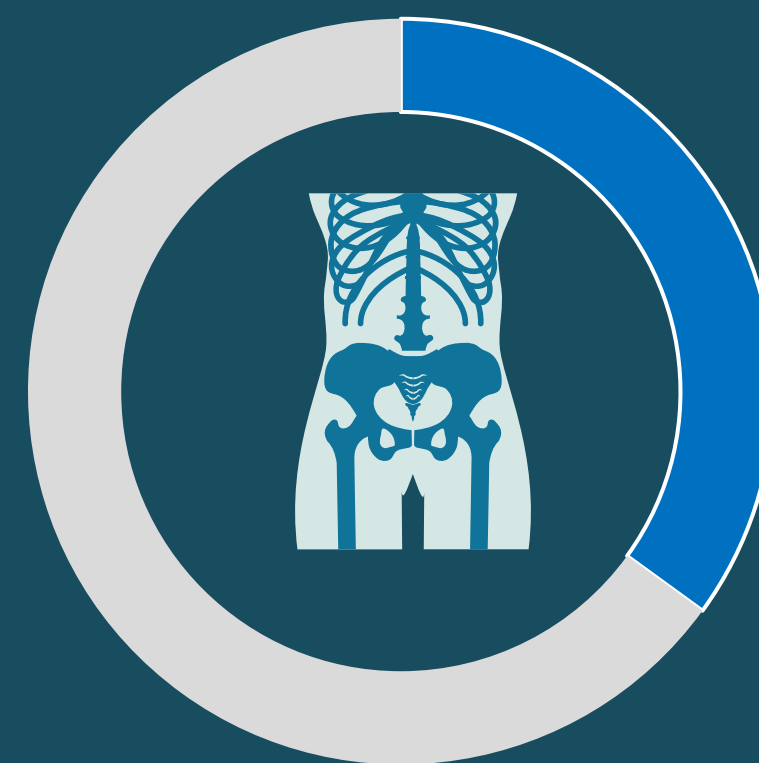
Kość ramienna; 22%



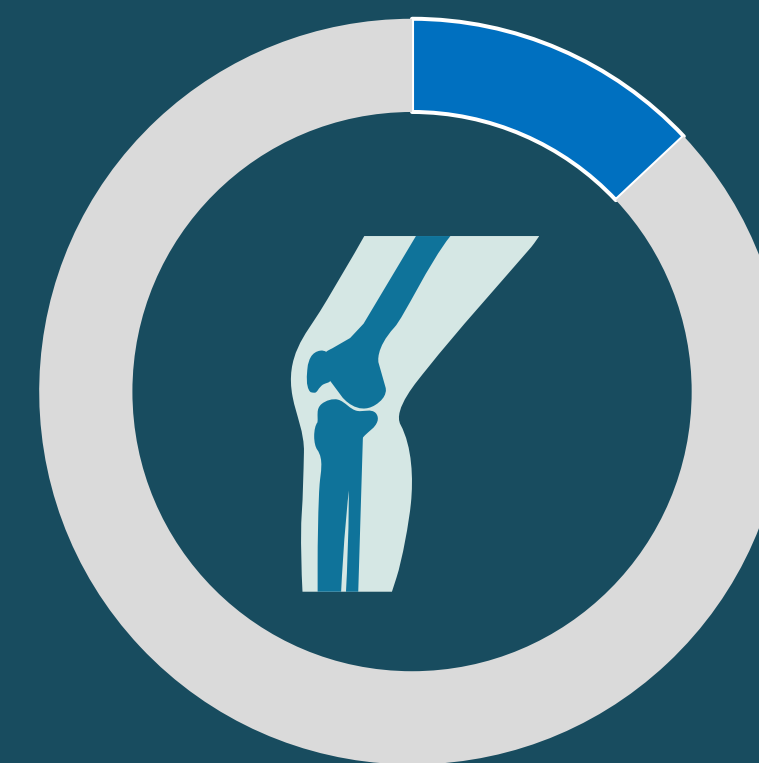
Żebra; 22%



Kręgosłup; 60%

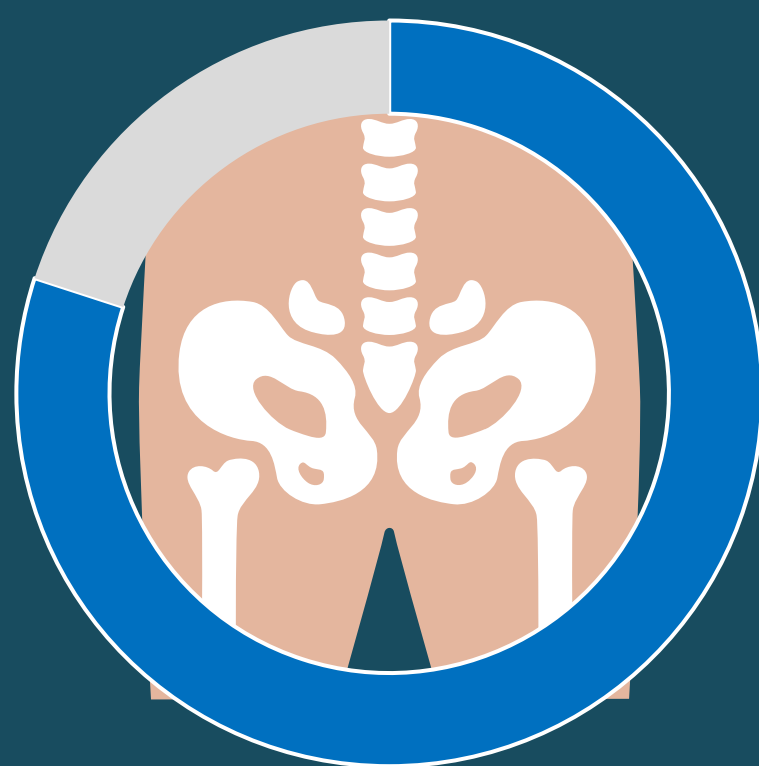


Miednica; 35%



Kość udowa; 13%

Choroba kostna w przebiegu szpiczaka



U nawet 80% pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym można rozpoznać objawy choroby kostnej

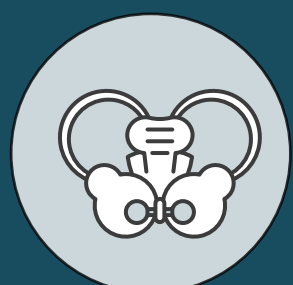
Zmiany osteolityczne powstają wtórnie do zwiększonej resorpcji kości i zahamowaniu ich odbudowy

Sekwencja zdarzeń związanych z chorobą kostną

- Złamania patologiczne



- Hiperkalcemia

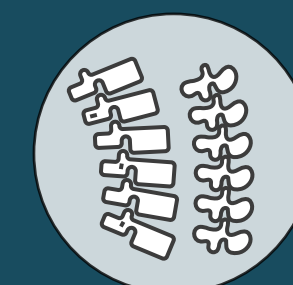


Osteoporoza



Ból

- Kompresja nerwów i rdzenia kręgowego

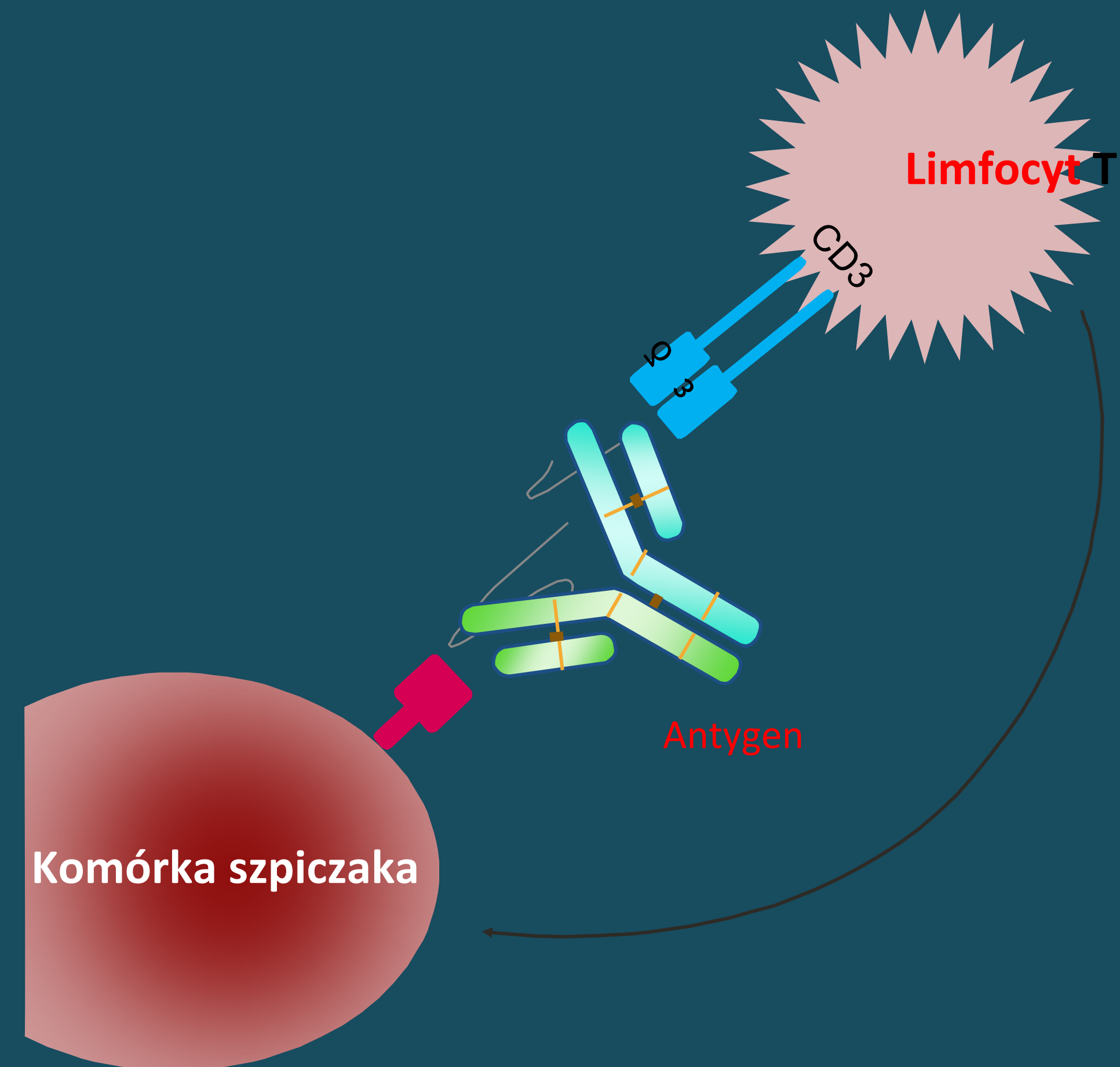


LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego: <i>DVTd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem; <i>PVd</i> – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; <i>DVd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; <i>DRd</i> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; <i>Kd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;		<i>KRd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; <i>IRd</i> – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; <i>Pd</i> – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; <i>EloPd</i> – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; <i>IsaPd</i> – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; <i>Tec</i> – <u>teklistamab w monoterapii</u> .
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: <i>DVTd</i>, <i>DRd</i>, pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: <i>PVd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>Kd</i>, <i>KRd</i>, <i>IRd</i>, <i>Pd</i>, <u><i>EloPd</i></u>, <u><i>IsaPd</i></u>, <u><i>Tec</i></u>. <p><i>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</i></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p>	<p>1. Dawkowanie leków</p> <p>1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie:</p> <p>1.1.1. DVTd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące).</p> <p><u>Daratumumab i.v.</u> w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16; w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. <p><u>Bortezomib</u>: zalecana dawka 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; oznaczenie <u>klirensu kreatyniny</u>; oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym – badanie kośćca do decyzji lekarza);

Teklistamab | mechanizm działania

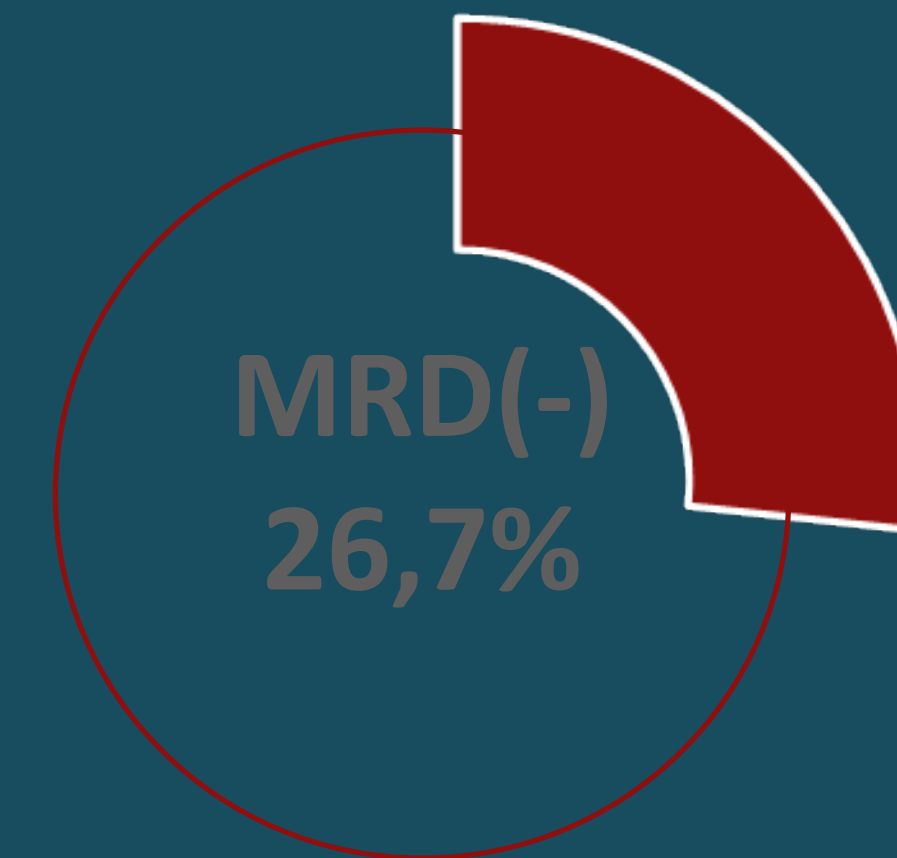
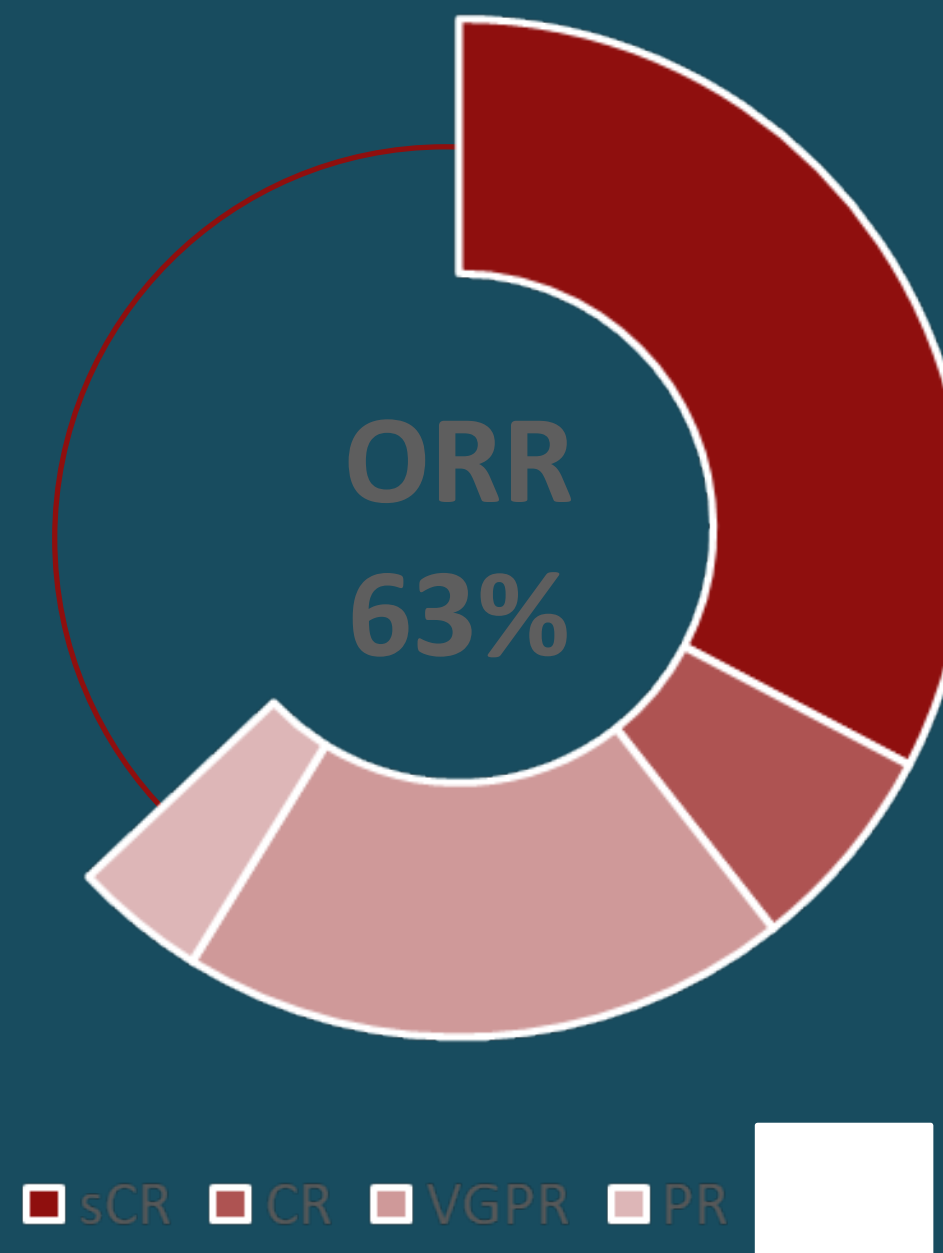
- Teklistamab jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem IgG-4, które wiąże się z BCMA i CD3
- Badania przedkliniczne wykazały, że teklistamab przekierowuje limfocyty T CD3+ do komórek szpiczaka wykazujących ekspresję BCMA w celu wywołania cytotoksyczności



Teklistamab | MajesTEC-1

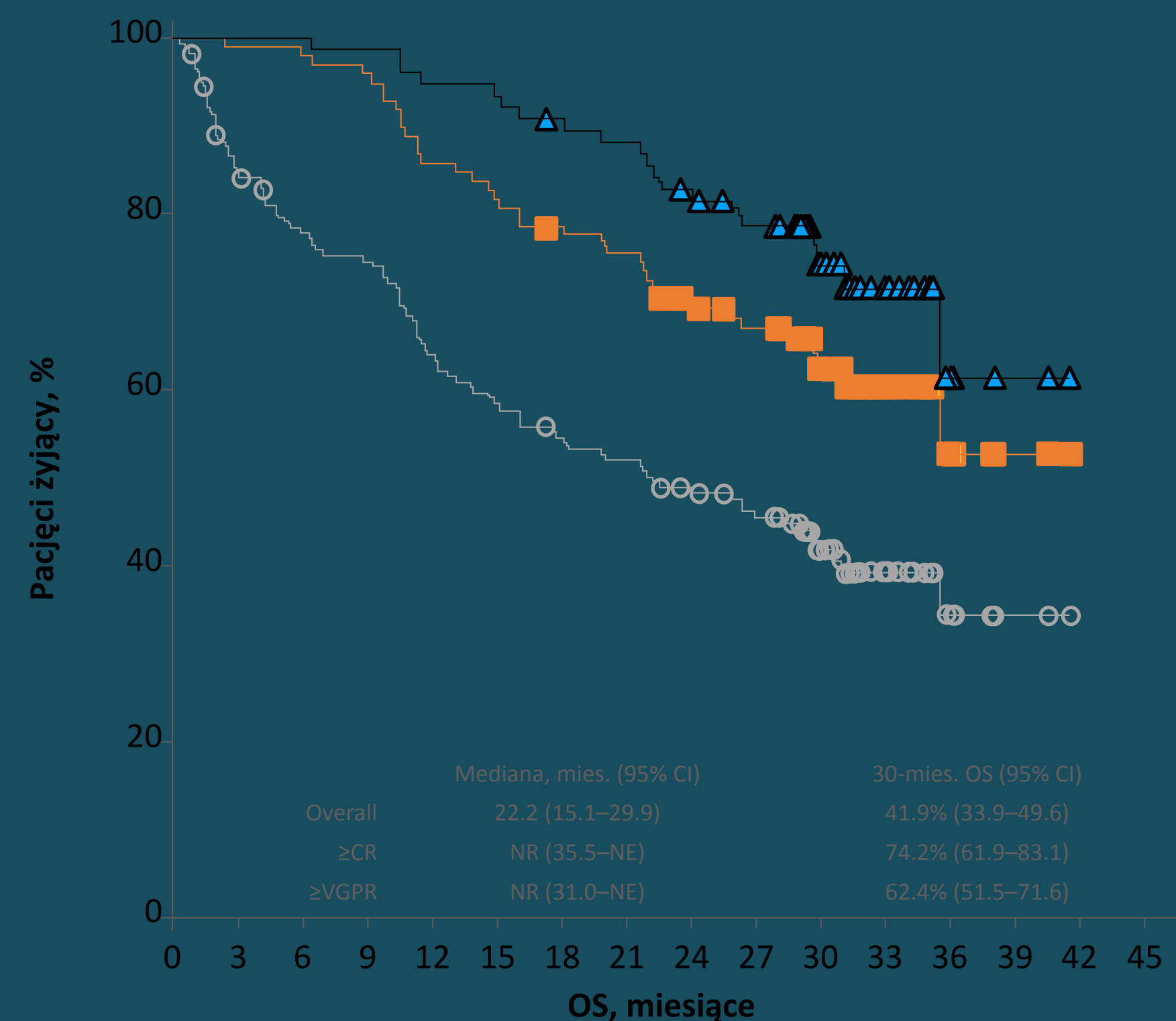
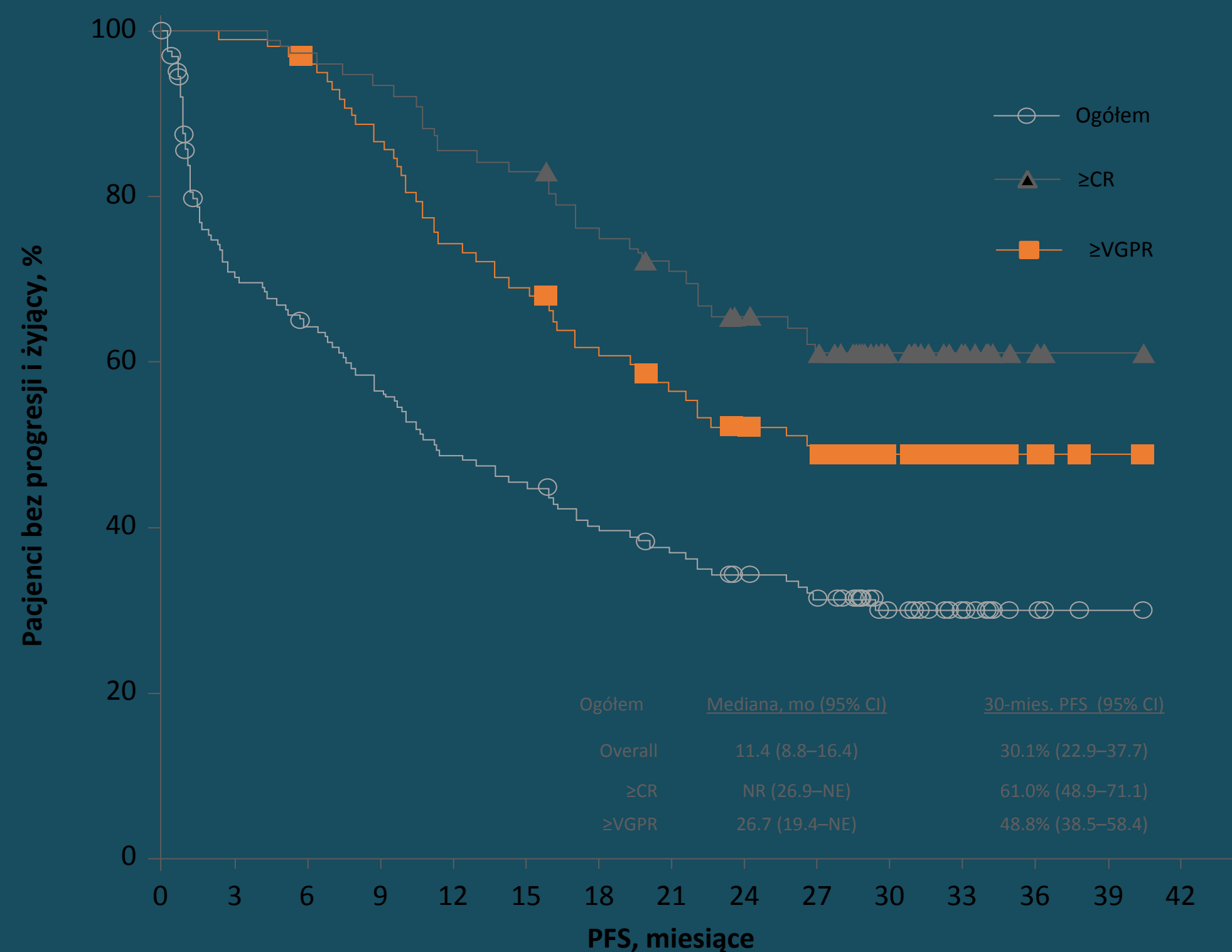
Charakterystyka pacjentów i odpowiedź na leczenia

Punkt końcowy	N = 165
Oporność na 3 klasy leków	77,6%
Oporność na 5 klas leków	30,3%
Mediana liczby wcześniejszych linii terapii	5
Mediana liczby lat od rozpoznania	6 lat
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	25,7%
Choroba pozaszpikowa	17,0%
≥60% plazmocytów w szpiku	11,2%



TEKLISTAMAB | MajesTEC-1

Długoterminowa skuteczność (mediana czasu obserwacji >30 mies.)

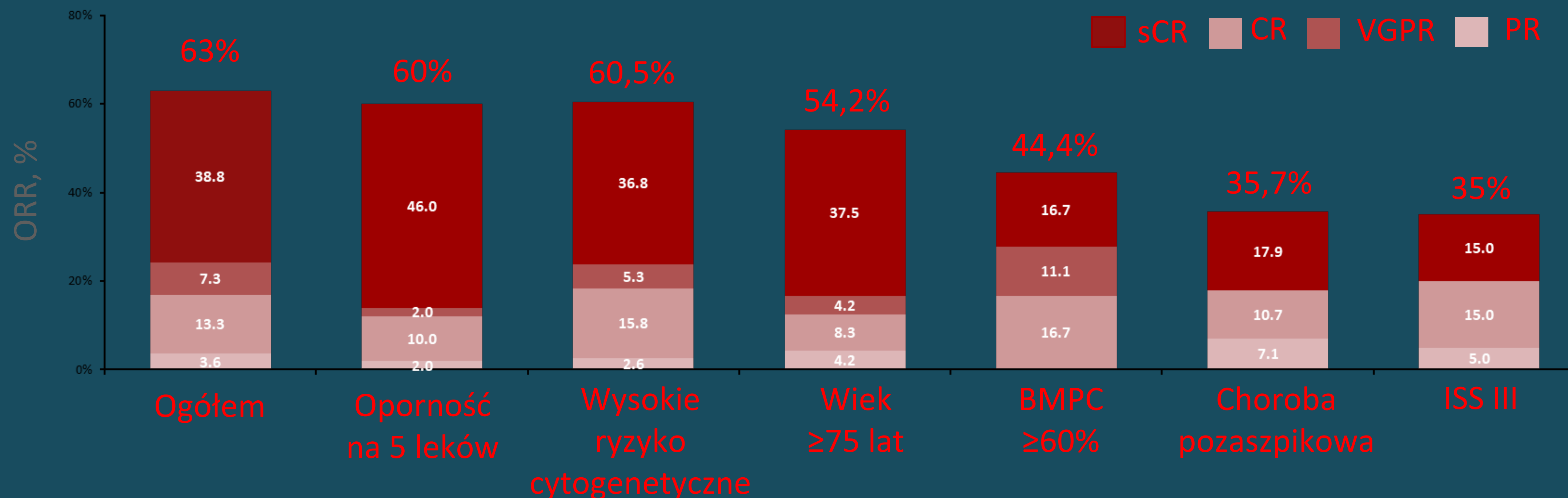


Jest to aktualnie najdłuższa długoterminowa obserwacja pacjentów leczonych przeciwciałem bispecyficznym

Wśród ocenianych pacjentów MRD(-) osiągnęło 85,7%, a utrzymała się ona przez ≥6 mies. u 56,1% i ≥12 mies. u 38,9%.

TEKLISTAMAB | MajesTEC-1

Skuteczność w grupach o wysokim ryzyku



Pacjenci oporni na 5 leków, z wysokim ryzykiem cytogenetycznym i starsi niż 75 lat osiągnęli podobne wskaźniki odpowiedzi jak w populacji ogólnej badania MajesTEC-1.

TEKLISTAMAB | MajesTEC-1

Bezpieczeństwo terapii



Zdarzenie niepożądane	Stopień 1. lub 2.	Stopień 3. lub 4.
Neutropenia	70,9%	64,2%
Niedokrwistość	52,1%	37,0%
Małopłytkowość	40,0%	21,2%
Limfopenia	34,5%	32,7%
Leukopenia	17,6%	7,3%

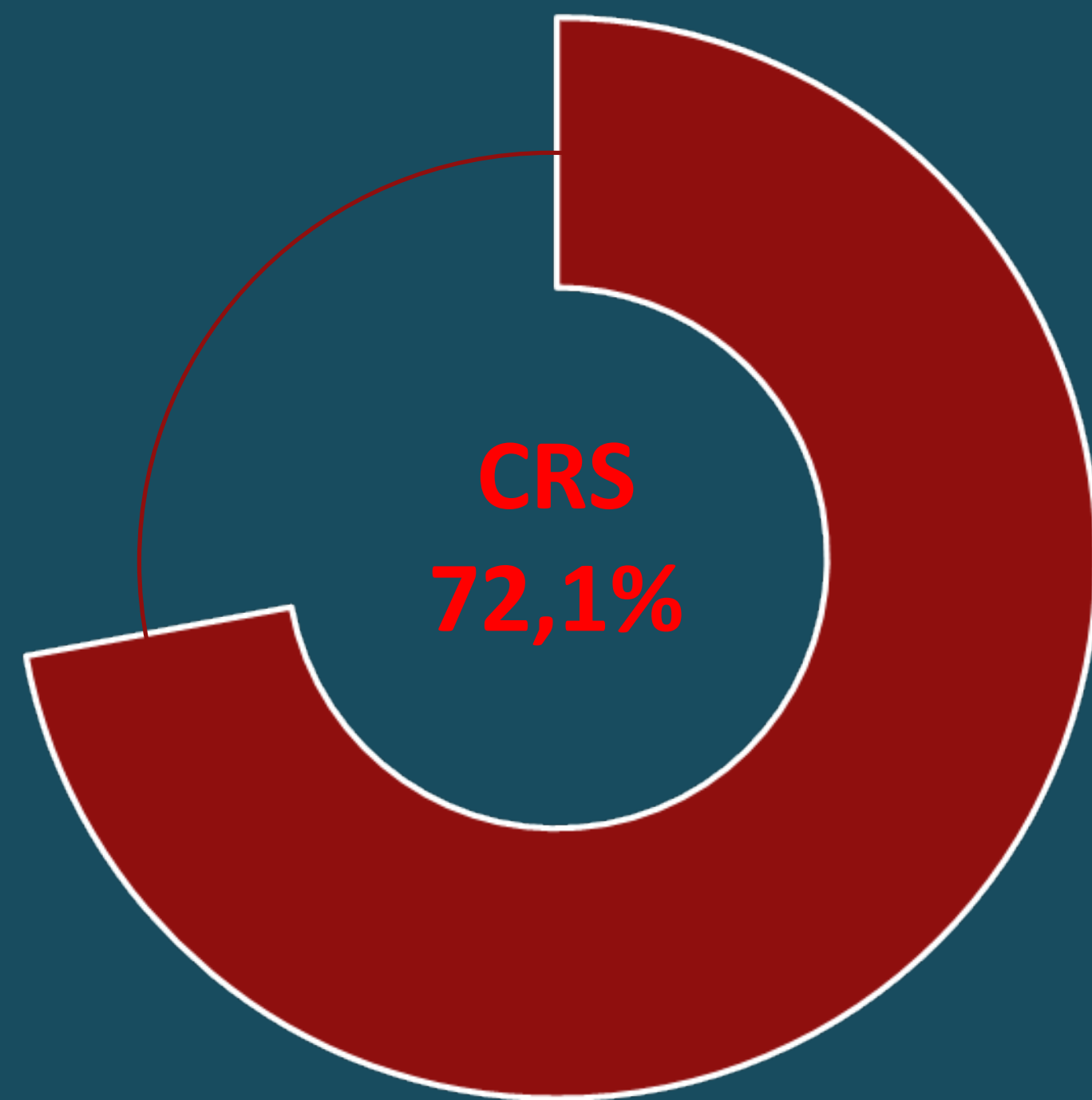
Zdarzenie niepożądane	Stopień 1. lub 2.	Stopień 3. lub 4.
Biegunka	28,5%	3,6%
Zmęczenie	27,9%	2,4%
Mdłości	27,3%	0,6%
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	26,1%	0%
Gorączka	27,3%	0,6%
Ból głowy	23,6%	0,6%
Ból stawów	21,8%	0,6%



Moreau P et al. N Engl J Med.
2022;387(6):495-505.

TEKLISTAMAB | MajesTEC-1

Bezpieczeństwo terapii



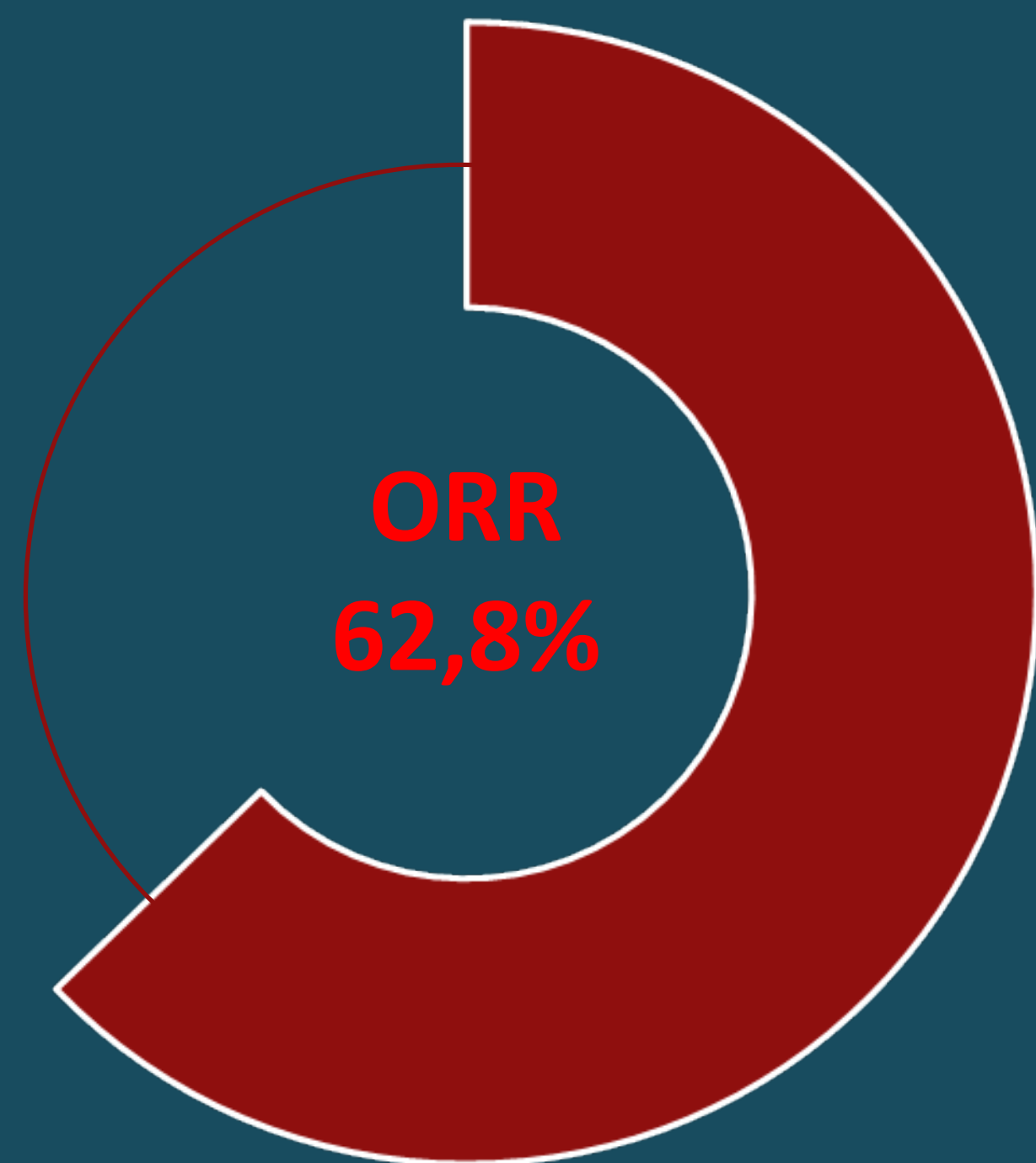
W większości przypadków występowały CRS i neurotoksyczność 1. lub 2. stopnia.



44,8% pacjentów miało infekcje 3. lub 4. stopnia.

TEKLISTAMAB | METAANALIZA

Wyniki badań z zastosowaniem leku z 5 badań z udziałem 661 pacjentów z RRMM



Czynniki wpływające na zmniejszenie ORR:

- Choroba pozaszpikowa ($p < 0,0001$)
- Wcześniejsze stosowanie terapii anty-BCMA ($p = 0,002$)
 - ISS III ($p = 0,0001$)

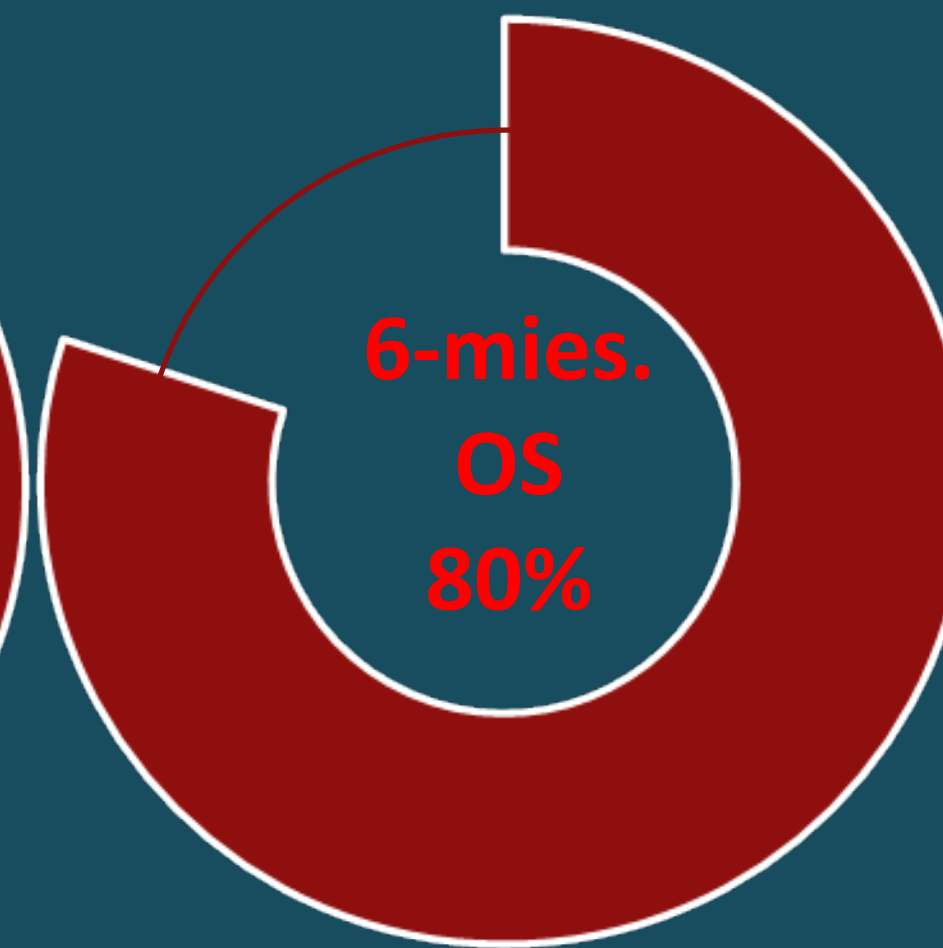
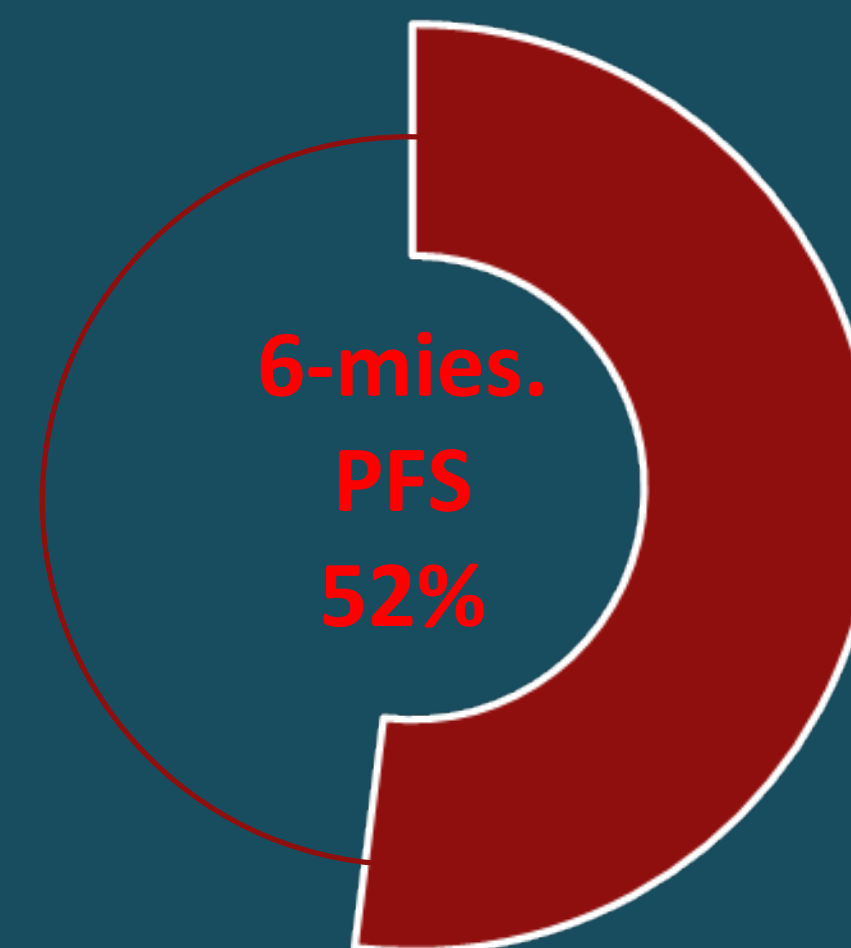
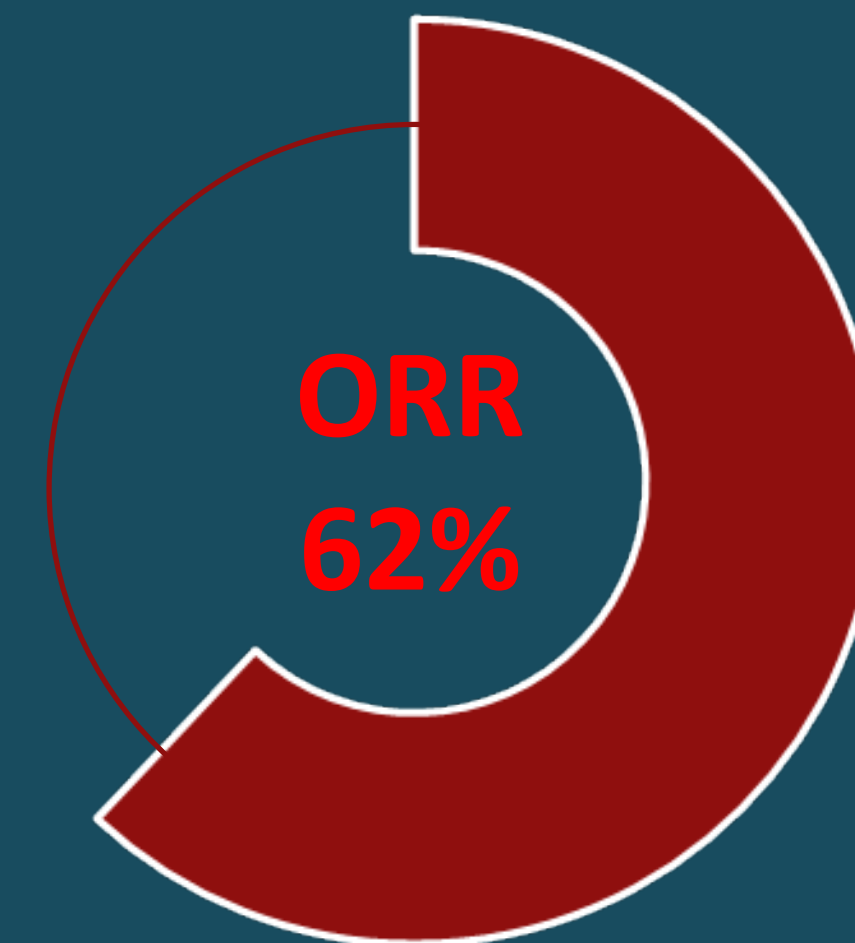
Czynniki bez wpływu na ORR:

- Ryzyko cytogenetyczne ($p = 0,82$)
- Liczba klas leków na które pacjent jest oporny (5 vs 3, $p = 0,89$)

Teklistamab w rzeczywistej praktyce klinicznej

	MajesTEC-1 N = 165	Praktyka kliniczna N = 110
Oporność na 3 klasy leków	77,6%	86%
Oporność na 5 klas leków	30,3%	76%
Mediana liczby wcześniejszych linii terapii	5	6
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	25,7%	62%
Choroba pozaszpikowa	17,0%	44%

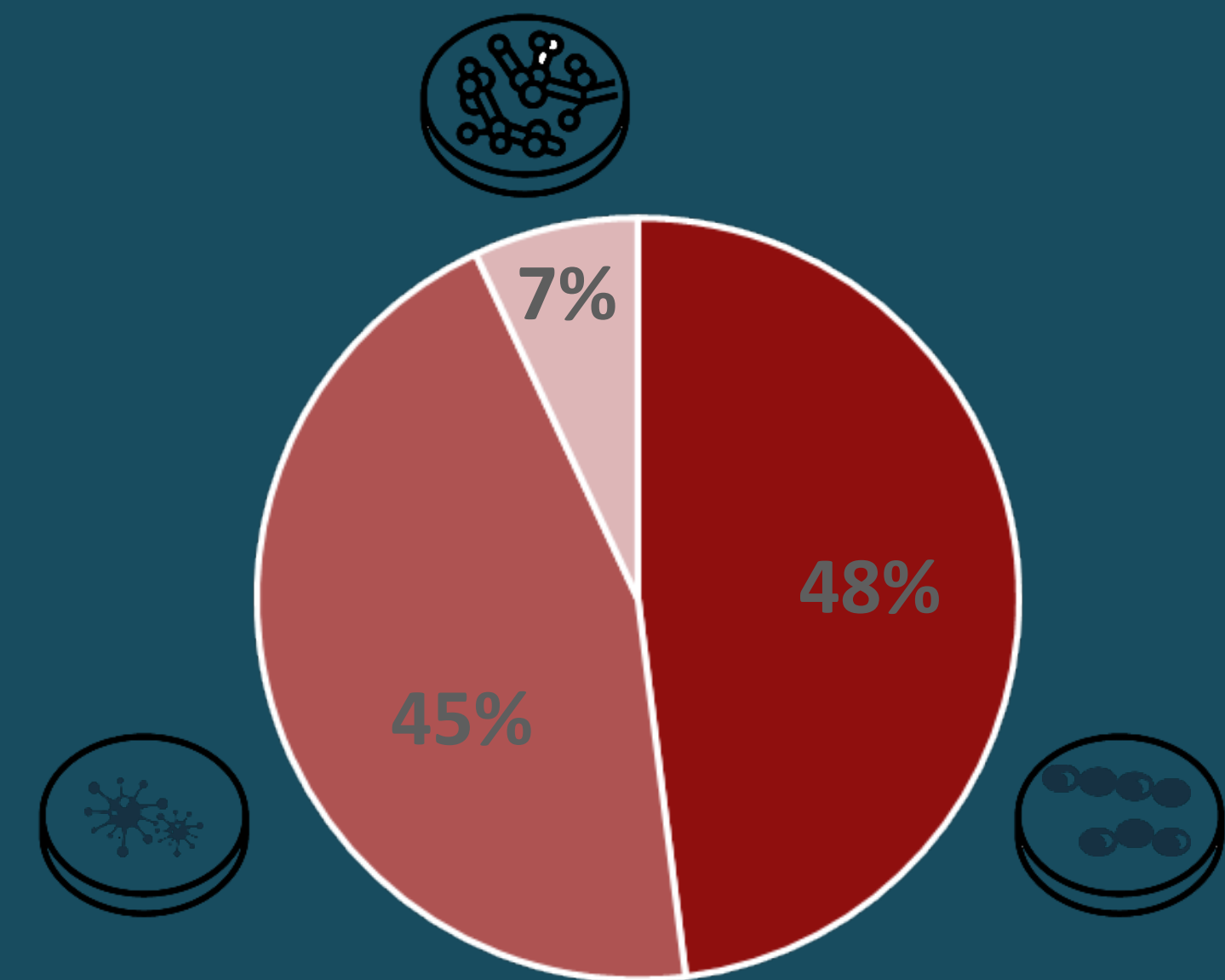
W populacji bardziej odpornej na leczenie i obciążonej czynnikami ryzyka, niż w badaniu MajesTEC-1, teklistamab wykazał porównywalną skuteczność.



Teklistamab w rzeczywistej praktyce klinicznej

Zdarzenie niepożądane Wszystkich stopni ≥3. stopnia	MajesTEC-1 N = 165	Praktyka kliniczna N = 110
CRS	72% 0,6%	56% 3,6%
Neurotoksyczność	14% 0,6%	11% 4,5%
Infekcje	76,4% 44,8%	40% 26%

Ryzyko CRS i neurotoksyczności jest wyższe niż to obserwowane w badaniu klinicznym. Prawdopodobnie jest to związane z większym obciążeniem chorobą w populacji z obserwacji klinicznej.



Leczenie | profilaktyka zakażeń i szczepienia

- Należy wykonać zaległe szczepienia co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia (np. przeciw grypie, pneumokokom, półpaścowi, COVID-19).
- Rozważyć sprawdzenie miana przeciwciał po szczepieniu.
- Podać IVIG, gdy IgG <400 mg/dl i rozważyć podanie prewencyjne u pacjentów wysokiego ryzyka.
- Należy rozważyć G-CSF u pacjentów z ciężką neutropenią (unikać podczas fazy step-up i CRS).
- Pacjenci mogą wymagać okresowo transfuzji preparatów krwiopochodnych.
- Należy maksymalizować profilaktykę antybiotykową w przebiegu neutropenii.
- Należy prowadzić nadzór nad reaktywacją CMV, EBV i adenowirusów.
- Ograniczyć stosowanie leków mielosupresyjnych.

Profilaktyka przeciwbakteryjna	Profilaktyka przeciwwirusowa	Profilaktyka przeciwgrzybicza
Zalecana dla pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji	HSV/VZV u wszystkich pacjentów	<ul style="list-style-type: none">▪ Zalecana profilaktyka PJP▪ Profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana dla pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji grzybiczej

Schemat dawkowania teklistamabu



Podanie podskórne



Premedykacja jest konieczna na 1-3 h przed każdym podaniem zwiększającą dawkę lub gdy przy wcześniejszej dawce wystąpił CRS.



Po uzyskaniu i utrzymaniu przez ≥ 6 mies. odpowiedzi całkowitej lub lepszej można rozważyć dawkowanie teklistamabu **co 2 tygodnie.**

Zasady leczenia CRS

- W przypadku wystąpienia CRS należy **wstrzymać** podawanie teklistamabu aż do czasu ustąpienia.
 - Pacjent powinien otrzymywać płyny podawane dożylnie i tlen.
- Kortykosteroidy stosowane są w przypadku CRS **niereagującego** na leczenie toclizumabem.

Stopień CRS	TOCILIZUMAB	Kortykosteroidy
2.	Podać toclizumab 8mg/kg iv (max. 800 mg). Można podać max. 4 dawki w odstępie co 8h.	Metylprednizolon 1 mg/kg iv bid lub deksametazon 10 mg iv co 6h do czasu ustąpienia a następnie stopniowo zmniejszać dawkę.
3.		
4.		Metylprednizolon 1000 mg iv przez 3 dni. Przy braku poprawy należy rozważyć zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

TEKLISTAMAB – nowoczesna immunoterapia dostępna dla polskich pacjentów



Teklistamab jest stosowany w monoterapii.
Jest opcją dla pacjentów opornych na inne leki.



Do leczenia kwalifikują się pacjenci w stanie
sprawności ECOG 0 lub 1, ale nie 2.



Teklistamab może być stosowany w 4 linii
terapii, u chorych którzy stosowali wcześniej
IMiD, inhibitor proteasomów i anty-CD38.



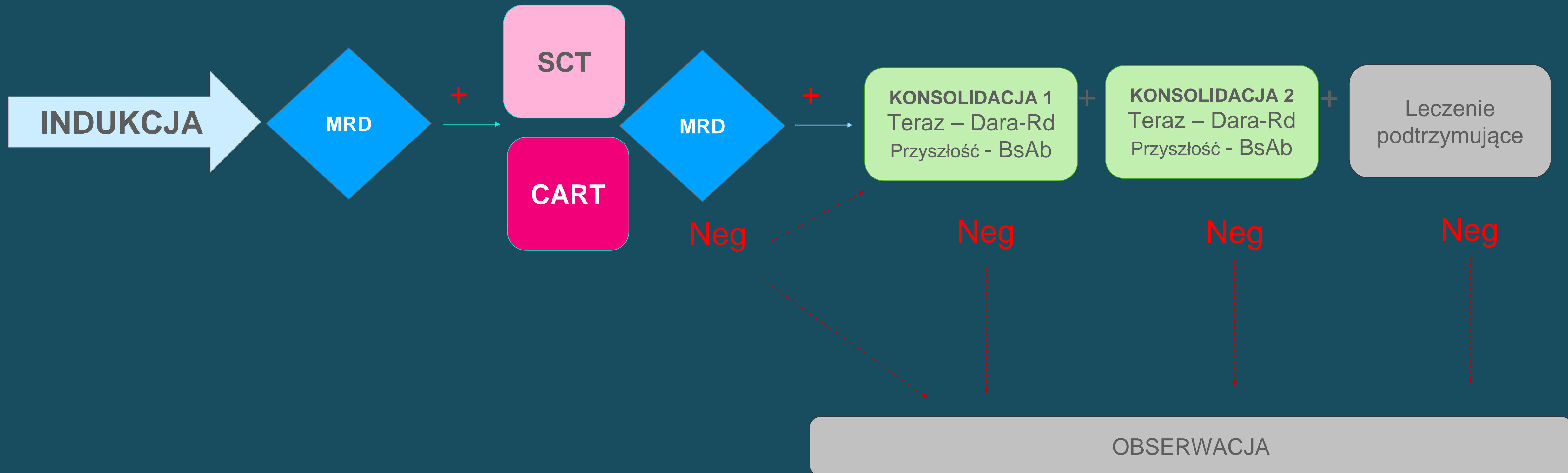
Podanie leku wymaga stopniowego
zwiększania dawki i premedykacji
zmniejszających ryzyko wystąpienia CSR



Pacjenci leczeni teklistamabem wymagają
stosowania szerokiej profilaktyki zakażeń
i nadzoru.

Wprowadzenie teklistamabu rozszerza wachlarz dostępnych terapii dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, oferując opcję leczenia dla osób, które nie reagują na tradycyjne terapie.

PRZYSZŁOŚĆ – kolejne lata...



13th International Conference Complex treatment of plasma cell dyscrasias in 2025

September 5-6, 2025

Location: Jagiellonian University Medical College
St. Anna 12, 31-008 Krakow



Kraków



September 5 2025 (Friday)

19:00 Welcome Dinner at "RESTAURACJA 3 RYBKI"

September 6 2025 (Saturday)

12:00-12:10 Jagiellonian University – opening the international conference
prof. Maciej Małecki and prof. Artur Jurczyszyn

Chairmen of the Session nr I: prof. Wiesław W. Jędrzejczak; prof. Aleksander Skotnicki; prof. Ewa Lech-Marańda

12:10-12:30 "CAR-T cell therapy in multiple myeloma – outpatient administration"
prof. MEERA MOHAN, Medical College of Wisconsin, USA

12:40-13:00 "How I treat plasma cell dyscrasias in India in 2025?"
prof. LALIT KUMAR, All India Institute of Medical Sciences, India

13:10-13:30 "Impact of disease progression, line of therapy and response on health-related quality of life in multiple myeloma"
prof. RAFAEL FONSECA, Mayo Clinic, USA

13:40-14:00 "Central nervous system multiple myeloma – how I treat in 2025?"
prof. ERINI KATODRITOU, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece

14:00-15:00 COFFEE BREAK

Chairmen of the Session nr II: prof. Tomasz Sacha, prof. Bogusław Machaliński; prof. Krzysztof Giannopoulos

15:00-15:20 "Immunotherapy in high risk multiple myeloma"
prof. MICHAEL O`DWYER, University of Galway, Ireland

15:30-15:50 "Minimal residual disease detection in multiple myeloma"
prof. CHOR SANG CHIM, University of Hong Kong, Hong Kong

16:00-16:20 "Optimal use of T-cell engaging bispecific antibodies in multiple myeloma"
prof. HERMANN EINSELE, University Hospital of Wurzburg, Germany

16:30-16:50 "Polish algorithm for therapy of multiple myeloma in 2025"
prof. ARTUR JURCZYSZYN, Jagiellonian University, Kraków, Poland

18:00 Dinner at the "KORZKIEW CASTLE"

XVI Charytatywne Spotkanie Górskie im. Hani i Mieczysława Król-Łęgowskich

Hotel Górski PTTK Kalatówki
34-500 Zakopane Kalatówki



21 lutego 2025 roku (piątek)

- 18.30 – przyjazd do Hotelu Górskiego PTTK Kalatówki
- 19.00 – pokaz filmu „JUREK” o Jerzym Kukuczce oraz spotkanie z reżyserem Pawłem Wysoczańskim

22 lutego 2025 roku (sobota)

- 08.00 – wspólne śniadanie
- 09.00 – wyjście skiturowe lub piesze w TATRY (trasa w zależności od pogody oraz umiejętności uczestników)
- 16.30 – „Jerzy Hajdukiewicz – lekarz, ratownik, żołnierz” – wykład Piotra Lityńskiego
- 17.00 – tradycyjna aukcja na rzecz organizacji pożytku publicznego - FUNDACJI CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA – Artur Jurczyszyn
- 19.00 – kolacja połączona z kuligiem i ogniskiem

23 lutego 2025 roku (niedziela)

- 08.00 – wspólne śniadanie
- 09.00 – wycieczka górską w TATRY
- 15.00 – zakończenie XVI Charytatywnego Spotkania Górskiego im. Hani i Mieczysława Król-Łęgowskich

Zapisy przez stronę: www.szpiczak.org





Krakowska Grupa Nordic Walking działa aktywnie czwarty rok